VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

THE INSTITUTE OF BIOLOGY'S
STUDIES IN BIOLOGY NO. 158

Animal Hormones

John W. Buckle
B.Sc. (Hons) (Sheff.), Ph.D. (Cantab.)
Smith and Nephew Ltd.,
Hull

EDWARD ARNOLD
1983

Дж. Бакл

Гормоны животных

Перевод с английского
канд. биол. наук М. С. МОРОЗОВОЙ



МОСКВА «МИР»
1986

Оглавление

От переводчика 5
Предисловие 6

1. Введение 7

1.1. Что такое гормон? 8
1.2. Методы изучения гормонов 9
1.3. Механизм действия гормонов 12
1.4. Регулирование с помощью обратной связи 15
1.5. Синергическое, сенсибилизирующее и пермиссивное действие гормонов 16
1.6. Резюме 16

2. Нейросекреция и нейрогормоны 18

2.1. Нейросекреция 18
2.2. Система гипоталамус—гипофиз 18
2.3. Нейрогипофиз (задняя доля гипофиза) 21
2.4. Резюме 25

3. Аденогипофиз и гипоталамус 26

3.1. Гипоталамический контроль аденогипофиза 26
3.2. Гормоны аденогипофиза 27
3.3. Промежуточная доля. Меланоцитстимулирующий гормон (МСГ) 32
3.4. Резюме 33

4. Щитовидная железа 33

4.1. Анатомия и ультраструктура 33
4.2. Тироксин и трииодтиронин 35
4.3. Действие гормонов щитовидной железы 37
4.4. Регуляция активности щитовидной железы 38
4.5. Резюме 40

5. Надпочечники: кора и мозговой слой 40

5.1. Анатомическое строение 40
5.2. Кора надпочечников 41
5.3. Мозговое вещество надпочечников 44
5.4. Резюме 45

6. Эндокринология размножения: мужская половая система 46

6.1. Семенники 47
6.2. Тестостерон 49
6.3. Резюме 49

7. Эндокринология размножения: женская половая система 50

7.1. Яичник 50
7.2. Матка 53
7.3. Беременность 54
7.4. Роды 55
7.5. Лактация 55
7.6. Резюме 56

8. Гормоны пищеварительного тракта 56

8.1. Гастрин 56
8.2. Секретин 56
8.3. Холецистокинин-панкреозимин 56
8.4. Глюкагон желудочно-кишечного тракта (гастроинтестинальный глюкагон) 58
8.5. Резюме 59

9. Эндокринная функция поджелудочной железы и сахарный диабет 59

9.1. Эндокринный отдел поджелудочной железы: анатомия и гистология 60
9.2. Инсулин 60
9.3. Глюкагон 62
9.4. Сахарный диабет 63
9.5. Резюме 65

10. Гормональная регуляция метаболизма 66

10.1. Место действия гормонов, регулирующих обмен веществ . . 66
10.2. Ранние процессы, связанные с приемом пищи 68
10.3. Последующие изменения 69
10.4. Легкое голодание 69
10.5. Более выраженное голодание 69
10.6. Физическая активность и стресс 70
10.7. Резюме 70

11. Остальные железы внутренней секреции и тканевые гормоны . . . 71
11.1. Тимус 71
11.2. Паращитовидные железы и парафолликулярные клетки . . 71
11.3. Почки 72
11.4. Эпифиз (шишковидная железа) 73
11.5. «Тканевые гормоны» 74
11.6. Резюме 76

12. Гормоны беспозвоночных 76
12.1. Гормоны насекомых 77
12.2. Гормоны ракообразных 79
12.3. Другие беспозвоночные 81
12.4. Феромоны 81
12.5. Резюме 82
Литература 82

УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Ваши замечания о содержании книги, ее оформлении, качестве перевода и другие просим присылать по адресу:

129820, Москва, И-110, ГСП,
1-й Рижский пер., д. 2,
издательство «Мир»

ББК 28.903
Б19
УДК 591.147

Бакл Дж.

Б19 Гормоны животных: Пер. с англ. — М.: Мир, 1986. — 88 с., ил.

В книге английского автора довольно кратко, но на современном уровне изложены основные принципы нейрогормональной регуляции, главным образом у высших позвоночных животных. Дается общее представление о гормонах и методах их исследования. Отдельные главы посвящены различным эндокринным железам. Особо рассмотрена роль гормонов в репродуктивном цикле и в регуляции метаболизма. Даются некоторые сведения о тканевых гормонах и гормонах беспозвоночных животных.

Предназначена для физиологов, биохимиков, фармакологов и врачей, для студентов и преподавателей институтов биологического и медицинского профиля.

Б $\frac{2007020000-110}{041(01)-86}$ 142—86, ч. 1

ББК 28.903
5А2.2

Редакция литературы по биологии

© John W. Buckle 1983
© перевод на русский язык, «Мир», 1986

От переводчика

Настоящая книга входит в серию «Очерки по биологии», издаваемую Институтом биологии в Лондоне. Название серии говорит о том, что входящие в нее книги должны быть небольшими по объему. Действительно, объем книги очень невелик, и приходится только удивляться, как удалось автору вместить в нее такой большой объем информации. В книге дается общее представление об эндокринной системе и ее связях с нервной системой, о методах, применяемых в эндокринологии, и о механизмах действия гормонов. Автор рассматривает по отдельности каждую железу, ее анатомию, гистологию, историю открытия, гормоны, которые она секретирует, регуляцию их секреции и те эффекты, которые для них характерны. Правда, некоторые вопросы (особенно это касается действия гормонов) изложены, пожалуй, чересчур сжато, что затрудняет их восприятие и требует определенной подготовленности. Но такой стиль изложения, по-видимому, диктуется объемом книги.

К достоинствам книги следует отнести не только простоту и четкость изложения, но и то, что автор не просто суммирует имеющиеся данные, а дает определенное теоретическое обоснование и анализ. Хотя книга рассчитана на студентов университета, она, несомненно, окажется очень полезной для всех, кто захочет ознакомиться с такой интересной и быстро развивающейся областью, как эндокринология. Кроме того, она может быть использована как своего рода справочник, поскольку продуманное расположение материала позволяет очень быстро находить в ней необходимые сведения.

М. С. Морозова

Предисловие

Гормоны обнаружены почти у всех представителей животного царства, начиная с таких примитивных организмов, как плоские черви, и кончая такими высокоорганизованными формами, как млекопитающие. Гормоны служат химическими посредниками, которые вместе с нервной системой координируют самые разнообразные функции организма — размножение, метаболизм, иммунитет, сезонные изменения окраски тела и т. д.

Задача настоящей книги — дать общее представление о гормонах. В основном она предназначена для учащихся 6-го (последнего) класса средней школы и студентов первого курса университета и предполагает знакомство с основами биологии. Во вводной главе описан ряд общих методов, применяемых при изучении гормонов, а в последующих главах в связи с тем или иным конкретным материалом упоминаются и некоторые специальные методы. В первой главе рассмотрены также общие принципы действия гормонов. Остальные главы построены таким образом, чтобы в книге легко можно было отыскать необходимые сведения.

Я хотел бы выразить благодарность многим студентам и коллегам за то, что они убедили меня написать эту книгу. Я чрезвычайно признателен также Саре Уилер за превращение моих черновых набросков в превосходные иллюстрации и Элен Смит за постоянную помощь в подготовке рукописи.

Дж. Бакл

Беверли, 1983

1. Введение

В процессе эволюции между отдельными клетками возникли анатомические и функциональные связи, что привело к образованию многоклеточных организмов. С увеличением размеров и сложности последних становилось все более необходимым появление механизмов, обеспечивающих взаимодействие между клетками. Так возникли нервная и эндокринная системы. Эти две системы работают не обособленно друг от друга: они регулируют функции организма, взаимодействуя между собой.

Для оптимальной работы всех частей многоклеточного организма необходим очень тонкий контроль параметров его внутренней среды. Например, уже небольшое изменение pH крови может привести к почти полной инактивации многих ферментов. Количество энергии, нужное для поддержания постоянного уровня pH крови, очень мало по сравнению с той энергией, которая растрачивалась бы впустую из-за низкой активности ферментных систем при неподходящем pH.

Хотя французский физиолог Клод Бернар (1813—1878) был еще далек от многих представлений современной биологии, мысль о необходимости поддержания внутренней стабильности привела его к концепции *внутренней среды организма*. Он понимал, насколько важно, чтобы эта среда оставалась постоянной. Поддержание этого постоянства получило название гомеостаза (от греч. homeo — то же, stasis — постоянный).

Нужно, однако, помнить, что различные клетки организма имеют разные оптимумы pH, температуры, ионного состава и т. п. Их метаболические потребности также различны и при этом непрерывно изменяются. Отсюда следует, что необходима постоянная координация всех систем организма. Взаимосвязь внутри отдельных частей организма и между ними осуществляется при участии эндокринной и нервной систем. В связи с тесным взаимодействием между этими двумя системами любое описание эндокринной системы должно включать некоторые основные сведения о нервной системе; поэтому там, где это понадобится, такие сведения будут даны.

В процессе эволюции позвоночных произошел ряд существенных изменений в локализации эндокринных структур внутри ор-

2*

ганизма. В связи с этим мы будем рассматривать эндокринные железы на примере крысы — основной экспериментальной модели млекопитающих. Ведь значительная часть исследований действительно была проведена на этом животном. Кроме того, мы рассмотрим некоторые отклонения от этой модели, поскольку изучение сходств и различий между видами иногда позволяет пролить некоторый свет на фундаментальные физиологические механизмы.

1.1. Что такое гормон?

При попытках дать сжатое и точное описание гормона было использовано множество определений. Большинство этих определений имеет ряд общих черт. Если кратко резюмировать, гормон должен соответствовать следующим критериям (или по крайней мере большинству из них):

1) он должен секретироваться живыми клетками;
2) он должен образовываться в очень малых количествах;
3) секреция гормона должна быть по своему характеру мерокринной, т. е. происходить путем экзоцитоза без нарушения целостности клетки;
4) гормон должен быть продуктом желез, не имеющих выводных протоков, и поступать непосредственно в кровяное русло;
5) он должен действовать на определенные органы (так называемые органы-мишени);
6) он должен регулировать (а не индуцировать) активность органа-мишени, вызывая надлежащую реакцию;
7) гормон не должен служить источником энергии.

Этот перечень может показаться слишком подробным, но он помогает отграничить гормоны от ферментов и витаминов и от таких метаболитов, как углеводы и жиры.

Существует множество других веществ, которые иногда тоже относят к гормонам. К их числу принадлежат очень важные «гормоны местного действия», такие как простагландины, кинины и «раневые гормоны», а также нейрогормоны. К этому списку можно еще добавить феромоны — гормоны внешнего воздействия, определяющие социальное поведение животных. Некоторые из этих факторов не отвечают полностью приведенным выше критериям, и последние не нужно применять слишком строго. В настоящей книжке рассматриваются главным образом гормоны позвоночных животных — лишь небольшой раздел посвящен гормонам беспозвоночных. Читатель, интересующийся этой увлекательной областью, для более глубокого знакомства с нею должен обратиться к специальной литературе.

1.2. Методы изучения гормонов

1.2.1. Удаление и реимплантация

Основные приемы изучения гормонов состоят в экстирпации (т. е. хирургическом удалении) и реимплантации желез. Если возникает предположение, что та или иная железа секретирует гормон, ее удаляют и смотрят, что происходит после этого с животным. Так как все эндокринные железы имеют обильное кровоснабжение, реимплантация железы в хорошо васкуляризованный участок тела может привести к полному или частичному восстановлению ее прежней функции.

В прошлом железу чаще всего пересаживали под тонкую капсулу, покрывающую почку, или в переднюю камеру глаза. Преимущество второго варианта состоит в том, что он позволяет следить за судьбой трансплантата без дальнейшего хирургического вмешательства. Очевидно, что эта методика далеко не безупречна — в ней есть свои слабые стороны. И тем не менее с ее помощью в эндокринологии было получено немало надежных результатов.

1.2.2. Экстракты

Дальнейшим развитием описанного выше основного метода является приготовление экстрактов исследуемой железы. Животному вводят экстракт и смотрят, снимает ли он нарушение функции, вызванное хирургическим удалением железы. Этот чрезвычайно ценный метод позволил выделить многие гормоны и позднее осуществить их синтез. С помощью гормонов, полученных синтетическим путем, удалось разгадать некоторые из загадок эндокринологии.

Нередко оказывалось, что экстракты желез содержат несколько компонентов, и это привело к открытию желез с множественными эндокринными функциями. Например, в гипофизе образуется не менее девяти различных гормонов, а у некоторых животных, возможно, больше. Однако при интерпретации результатов подобных исследований нужна осторожность, так как слишком большие (нефизиологические) дозы экстрактов могут давать эффекты, не имеющие значения в естественных условиях. Поэтому, прежде чем делать вывод о той или иной функции эндокринной железы, необходимо показать, что гормон присутствует в крови в надлежащих количествах. Кроме того, концентрация гормона должна изменяться под влиянием физиологических стимулов, как естественных, так и экспериментальных.

1.2.3. *Методы количественного определения*

Желательно, чтобы во всех случаях определение гормонов было основано не на субъективных оценках, а на функциональных или структурных изменениях, которые могут быть измерены с помощью приборов. При этом следует использовать нормальное физиологическое действие гормона, а не фармакологические эффекты, вызываемые его чрезмерно большими дозами.

Одним из наиболее ранних способов определения концентрации гормона в крови или экстракте был биологический метод (метод биотестов). Он основан на разумном предположении, что эффект гормона прямо пропорционален его количеству. В качестве примера можно привести определение гормона роста, выделяемого гипофизом. Прямой мерой его количества служит скорость роста животного. В принципе все очень просто; однако на практике приходится предварительно удалять у животного его собственный гипофиз (производить гипофизэктомию), чтобы у него не было эндогенного (собственного) гормона роста. Животное не переносит такого вмешательства, если ему не вводить остальные гормоны, секретируемые в норме гипофизом. Поскольку конечная цель исследования — измерение роста, понятно, что можно использовать только молодых животных. При этом должно быть сведено до минимума или исключено действие других факторов, влияющих на рост.

А как быть в том случае, если гормон действует *только* в присутствии других веществ или его эффект зависит от времени суток или от пола животного? При проведении таких исследований могут возникать большие трудности, но они все же преодолимы. Если все ограничения учтены и сведены до минимума, биологический метод пригоден для использования.

Большому числу одинаковых животных одного пола (обычно самкам) вводят различные дозы чистого гормона роста, а некоторым из них — исследуемый материал. Через несколько дней животных забивают и измеряют у них ширину эпифизарного хряща большеберцовой кости. Сравнивая эффект инъекции исследуемого материала и различных доз гормона роста, можно определить содержание этого гормона в изучаемом образце.

Очевидно, что этот метод занимает много времени; к тому же в приведенном описании опущены многие детали и дополнительные предосторожности. Тем не менее с помощью биологических методов тестирования in vivo (на целых животных) или in vitro (на изолированных тканях) были получены ценные сведения о концентрации гормонов в крови и тканях в различных условиях. Другими примерами подобных биотестов могут служить измерение концентрации глюкозы в крови для определения инсулина, анализ изменений в щитовидной железе для оценки активности тиреотропного гормона, измерение прироста половых желез как

метод количественного определения различных половых гормонов.

При использовании биотестов серьезные затруднения создает их низкая чувствительность. Для каждого определения требуется довольно большое количество очищенного экстракта, содержащего гормон, а для того, чтобы результаты были достоверными, опыт необходимо повторять многократно. В связи с этим были разработаны другие методы анализа, более чувствительные.

Для некоторых гормонов использовались химические методы анализа. Вероятно, самым полезным среди них оказался метод определения иода, связанного с белком. Содержание такого иода в крови пропорционально количеству присутствующего тиреоидного гормона, и этот метод до сих пор применяется в клинике. Однако в целом химические методы определения гормонов в настоящее время используются редко.

Как это часто бывает в биологической науке, для ускорения дальнейшего прогресса нужна была разработка новых методов. Таким шагом вперед явилось создание «методов насыщения» — конкурентного связывания с белком и радиоиммунного анализа. В основе этих методов лежат сходные принципы.

Исследуемый гормон смешивают с очень небольшим количеством радиоактивного (меченого) гормона и дают установиться равновесию. Затем добавляют связывающий агент, который одинаково реагирует как с меченым, так и с немеченым гормоном. Связанный гормон отделяют от свободного и в обеих фракциях измеряют величину радиоактивности. Меченая и немеченая фракции находятся в состоянии равновесия, поэтому чем больше будет содержание немеченого, т. е. эндогенного, гормона, тем меньше будет связываться радиоактивного гормона и тем меньше будет радиоактивность в связанной фракции гормона. Параллельно с исследуемыми образцами используют также серию концентраций стандартного препарата данного гормона; таким образом строят стандартную кривую, с помощью которой находят количество гормона, содержащегося в данном образце. Общий принцип метода схематически представлен на рис. 1.1.

В методах конкурентного связывания с белком используют крупные белковые молекулы, и это связывание недостаточно специфично. В связи с этим образец, содержащий неизвестное количество гормона, должен быть достаточно чистым, и с этой целью часто приходится проводить довольно сложную процедуру очистки. Между тем в радиоиммунном анализе используются иммуноглобулины (антитела), которые специфическим образом связывают исследуемый гормон. Метод получения антител довольно сложен, и мы не будем его рассматривать. Однако связывание гормона антителами высокоспецифично, и это позволяет разделять и анализировать чрезвычайно малые количества гормонов. Правда, и в этом случае часто нужна бывает некоторая

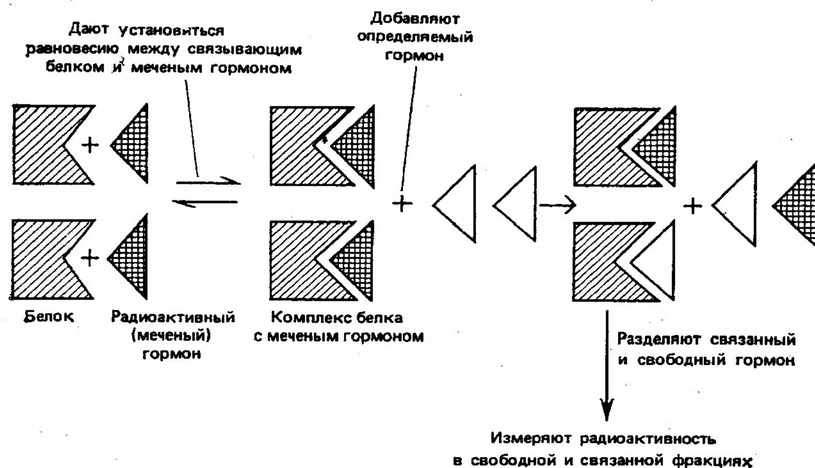


Рис. 1.1. Общий принцип метода насыщения. Известное количество чистого гормона, меченного радиоактивным изотопом, инкубируют с неизвестным образцом. Измерение радиоактивности в связанной и свободной фракциях позволяет определить содержание гормона в образце.

предварительная очистка образца, так как пока еще не удается получить абсолютно чистых и специфичных антител.

Нужно учитывать то, что с помощью радиоиммунных методов можно измерять только иммунологическую активность гормона, которая далеко не всегда совпадает с его биологической активностью. В связи с этим позже был разработан рецепторный метод анализа, в котором для связывания гормона используются специфические рецепторы, и это дает возможность получать более физиологическую меру концентрации гормона. Однако исключительно высокая точность и чувствительность радиоиммунных методов при правильном их использовании позволяет обрабатывать за один рабочий день многие сотни образцов, в которых концентрация гормона может составлять всего лишь 1 пг/мл. Это открывает широкие возможности для получения гормонов.

1.3. Механизм действия гормонов

По химическому строению все гормоны (за немногими исключениями) можно разделить на две большие группы. Одну группу составляют стероидные гормоны, другую — амины и пептидные гормоны. Эндокринные железы мезодермального происхождения вырабатывают гормоны стероидной природы, а железы эктодермального происхождения — амины и пептиды.

Рассмотрим сначала вторую из этих групп гормонов. К ней относятся, например, инсулин, тиреотропный гормон и лютеини-

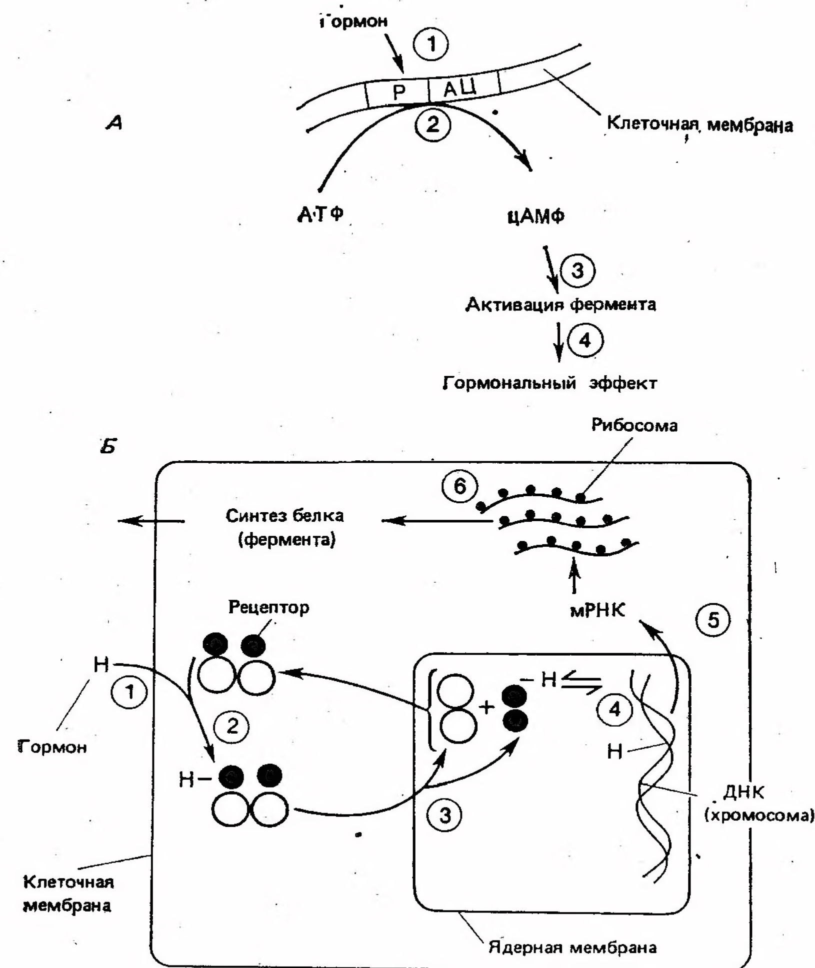


Рис. 1.2. Механизм действия гормонов. А. *Амины и пептиды*. 1. Гормон связывается с рецептором (*Р*) на клеточной мембране, и этот комплекс активирует фермент аденилатциклазу (*АЦ*) 2. АЦ превращает АТФ в цАМФ. 3. цАМФ активирует ферменты путем их фосфорилирования. 4. Активированные ферменты осуществляют гормональный эффект. Б. *Стероиды*. 1. Гормон проникает в клетку и связывается с рецептором в цитоплазме. 2. Рецептор транспортирует гормон в ядро. 3. Рецептор освобождается и вновь используется. 4. Гормон обратимо взаимодействует с ДНК хромосом. 5. Гормон активирует ген, и на этом гене образуется информационная РНК (мРНК). 6. мРНК выходит из ядра и инициирует синтез белка (обычно фермента) на рибосомах. Фермент реализует конечный гормональный эффект.

зирующий гормон. Как правило, гормоны этой группы оказывают свое действие через несколько минут, и их эффекты кратковременны. Так, например, влияние инсулина на концентрацию глюкозы в крови проявляется чрезвычайно быстро, но длится очень недолго. Обычно гормоны этой группы накапливаются в эндокринных клетках и при надобности немедленно высвобождаются.

Амины и пептидные гормоны не проникают внутрь клетки, а присоединяются на ее поверхности к специфическим рецепторам. Рецептор связан с ферментом, называемым аденилатциклазой. Комплекс гормона с рецептором активирует аденилатциклазу, которая расщепляет аденозинтрифосфат (АТФ) с образованием циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Действие цАМФ реализуется через сложную цепь реакций, ведущую к активации определенных ферментов, которые и осуществляют конечный эффект гормона, например расщепление жиров. Иногда гормон называют «первым посредником», а цАМФ — «вторым посредником» (рис. 1.2.).

Одни гормоны повышают, а другие снижают образование цАМФ. Очевидно, что если многие гормоны действуют через одного и того же посредника, то для разных гормонов должны существовать различные цепи последующих реакций. Если бы не было такого разделения (компартментализации), тогда все гормоны, повышающие уровень цАМФ, должны были бы вызывать в клетке один и тот же эффект. По-видимому, такого рода компартментализация действительно существует в клетках.

К стероидным гормонам (рис. 1.3) относятся, например, прогестерон, кортизол, гидрокортизон и эстриол. Эти гормоны вызывают много разнообразных эффектов, большей частью длительных. В качестве примера может служить их участие в продолжительном ответе на стресс или в развитии половой системы. Тироксин (T_4) и трииодтиронин (T_3) по химическому строению не имеют ничего общего со стероидами, но сходны с ними по механизму действия на клеточном уровне и поэтому могут быть отнесены к той же группе.

Стероидные гормоны, а также T_3 и T_4 — относительно небольшие молекулы, легко проникающие внутрь клеток. Эксперименты с гормонами, содержащими радиоактивную метку, показали, что с помощью специфических переносчиков они транспортируются через цитоплазму в клеточное ядро. В ядре гормон вступает в обратимое взаимодействие с ДНК и индуцирует синтез белка (фермента) или нескольких белков (рис. 1.2). Вероятно, он каким-то образом «включает» специфический ген или группу генов. В результате на определенном участке ДНК одной из хромосом синтезируется информационная РНК (мРНК). мРНК переходит из ядра в цитоплазму, присоединяется к рибосомам и инициирует здесь синтез белка. В отличие от аминов и пептидов, активирующих ферменты, стероидные гормоны вызывают

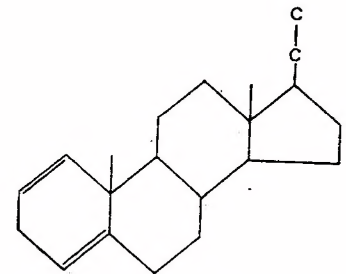


Рис. 1.3. Структурный скелет стероидов.

синтез новых ферментных молекул, которые могут работать довольно длительное время.

Эти общие механизмы — не единственные способы осуществления гормональных эффектов, и в соответствующих разделах будут рассмотрены механизмы действия, свойственные гормонам.

1.4. Регулирование с помощью обратной связи

Естественно возникает вопрос: каким образом прекращается начавшееся действие гормона? Всем нам из повседневной жизни знаком общий принцип обратной связи, хотя обычно мы его так не называем. Например, если мы хотим взять какой-нибудь предмет, наши глаза и мозг определяют расстояние до этого предмета и соответственно управляют действиями нашей руки. Если мы рассчитали неточно и протянули руку слишком далеко, она может коснуться предмета не так, как нужно; нервные импульсы сообщат об этом мозгу, и в ответ последует серия контрприказов, побуждающих руку двигаться в обратном направлении. Иными словами, сигналы из нашей руки вернутся в мозг и дадут ему «отрицательную», или отменяющую, команду. Это называют механизмом отрицательной обратной связи. Точно так же, наливая воду в стакан, мы льем ее до тех пор, пока не достигнем нужного уровня, а затем механизм обратной связи дает нам знать, что пора остановиться. Отрицательная обратная связь широко используется в технических регулирующих устройствах.

Именно таким образом регулируются процессы секреции и высвобождения многих гормонов, и этот вид управления может осуществляться на разных уровнях. Как показано на рис. 1.4, число этих уровней может быть довольно значительным, причем механизм обратной связи может действовать одновременно на нескольких уровнях. Из рисунка видно, что гормоны и продукты их воздействия (например, ионы Ca^{2+}, глюкоза или тепло) могут подавлять выделение какого-либо гормона, действуя через механизм отрицательной обратной связи. Всю систему в целом иногда называют «осью». Например, глава 2 посвящена глав-

3*

ным образом оси гипоталамус — гипофиз, т. е. тем связям, которые существуют между гипоталамусом (определенный участок мозга) и гипофизом.

Часто одна и та же специфическая функция контролируется по меньшей мере двумя гормонами. Так, например, инсулин снижает концентрацию сахара в крови, а глюкагон действует как антагонист инсулина и повышает ее. В каждый данный момент конечный результат будет определяться соотношением этих двух эффектов.

Существует также тонкая регуляция количества каждого гормона после его выделения в кровь. Гормоны расщепляются содержащимися в крови ферментами и поэтому не могут сохраняться здесь дольше, чем это необходимо. Так называемый период полураспада (время, необходимое для расщепления половины имеющегося гормона) для многих гормонов составляет всего лишь несколько минут. Кроме того, на клеточном уровне продолжительность действия гормонов может регулироваться простагландинами, но детали этого процесса пока не ясны.

1.5. Синергическое, сенсибилизирующее и пермиссивное действие гормонов

Важной особенностью действия некоторых гормонов является *синергизм*. Это понятие можно объяснить на простом гипотетическом примере (рис. 1.4). Представим себе, что гормон *А* вызывает увеличение веса какой-то железы на 1 единицу, и такое же увеличение вызывает гормон *Б*; но если оба гормона вводятся одновременно, то совместное влияние их на вес железы оказывается более сильным, чем можно было бы ожидать, исходя из простого сложения их эффектов: оно может составить, например, 10 единиц. Это и есть синергизм, т. е. тот случай, когда совместное действие двух агентов больше арифметической суммы эффектов, даваемых каждым агентом в отдельности.

Не следует смешивать синергизм с *сенсибилизацией*. О сенсибилизации говорят в том случае, когда какой-то гормон сам по себе оказывает лишь слабое действие, но значительно усиливает эффект другого агента. Некоторые гормоны обладают *пермиссивным* действием, т. е. облегчают воздействие другого гормона. В этом случае гормон сам никак не влияет на данную систему, но обеспечивает возможность для нормального действия другого гормона. Например, тироксин (T_4) обладает пермиссивным действием по отношению к гормонам, регулирующим рост.

1.6. Резюме

Гормоны — это переносимые кровью вещества, способные координировать и регулировать функции разных частей организма. Они вырабатываются в малых количествах железами,

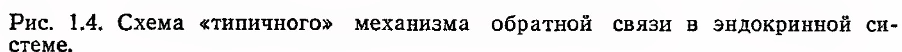


Рис. 1.4. Схема «типичного» механизма обратной связи в эндокринной системе.

лишенными выводных протоков, и влияют на специфические органы-мишени. Гормоны можно изучать путем удаления и реимплантации соответствующих желез, а также путем приготовления экстрактов или прямыми аналитическими методами. Полипептидные гормоны в большинстве своем оказывают быстрое воздействие при участии так называемого «второго посредника» — циклического АМФ, вызывающего активацию ферментов; стероиды же действуют непосредственно на ядро клетки, индуцируя синтез белков (ферментов). В связи с этим эффекты стероидных гормонов проявляются намного медленнее, но длятся обычно значительно дольше. Внутри отдельных клеток и между разными клетками и органами существуют очень сложные обратные связи, управляющие секрецией и инактивацией гормо-

нов, что позволяет непрерывно регулировать их функцию. Часто одни гормоны взаимодействуют с другими, оказывая синергическое, сенсибилизирующее или пермиссивное действие.

2. Нейросекреция и нейрогормоны

Значительная часть ранних исследований по нейросекреции (взаимосвязи между эндокринной и нервной системами) была посвящена выяснению факторов, участвующих в контроле гипофиза со стороны нервной системы. Огромный экспериментальный материал, касающийся этой системы, позволяет говорить о существовании *нейросекреции*. Очень важно, однако, отдавать себе отчет в том, что во многих участках тела элементы нервной и эндокринной систем соседствуют друг с другом и что не только нервная система влияет на гормональную активность, но и гормоны влияют на функцию нервной системы. В настоящей главе мы рассмотрим некоторые взаимоотношения между нервной и эндокринной системами и обсудим вопрос о том, каким образом связаны между собой головной мозг и гипофиз.

2.1. Нейросекреция

Пробегая по нервному волокну (отростку нервной клетки, или нейрона), нервный импульс вызывает изменения разности потенциалов между внутренней и наружной поверхностями мембраны нейрона. Эти изменения электрического заряда, называемые потенциалом действия, распространяются вдоль нервного волокна, и таким образом передаются сигналы от одного участка нейрона к другому. Однако потенциалы действия не могут проходить через синапсы — места контактов между нейронами. В синапсах высвобождается особое химическое вещество — нейромедиатор; он переходит через узкую синаптическую щель и на постсинаптической мембране вызывает появление нового нервного импульса. В настоящее время известно несколько нейромедиаторов, но наиболее широко распространены адреналин, норадреналин и ацетилхолин.

Деятельность нервной системы отличается высокой специфичностью, и каждая серия нервных импульсов вызывает вполне определенный ответ. Во многих отношениях эта специфичность составляет большое преимущество, так как позволяет получать локальный ответ. Но если требуется более генерализованный эффект, тогда должны сразу возникать целые серии нервных импульсов, каждый из которых должен быть направлен к определенной железе, что очень невыгодно с энергетической точки зрения.

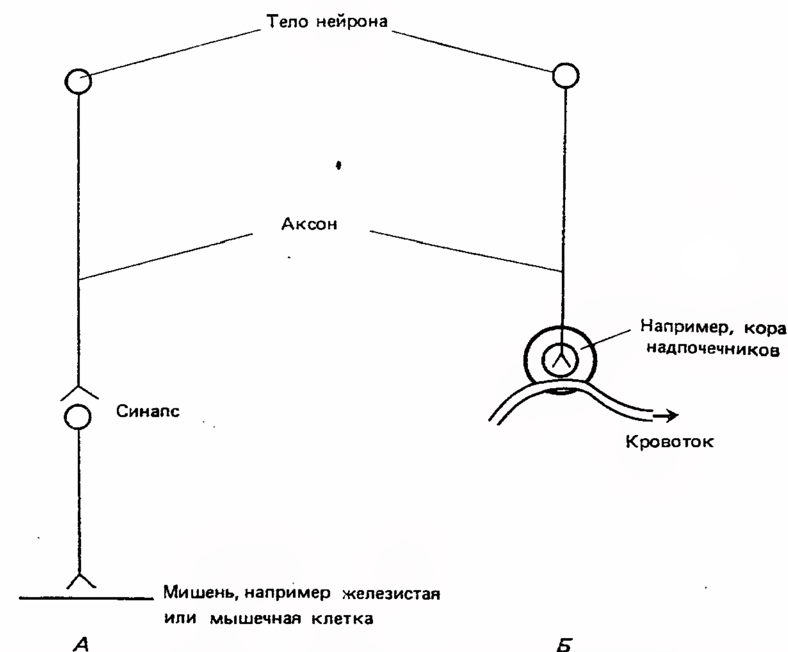


Рис. 2.1. А. Синаптическая передача. Из нервного окончания выделяется нейромедиатор; он переходит через синаптическую щель и активирует другой нейрон. Б. Нейросекреция. Нейромедиатор выделяется непосредственно в кровеносное русло.

В процессе эволюции некоторые нервные окончания приобрели способность высвобождать свои нейромедиаторы непосредственно в кровь, где они оказывают более генерализованное действие. Примером может служить мозговое вещество надпочечников, состоящее из специализированной нервной ткани. Один из продуктов секреции надпочечников — адреналин — направленно воздействует на целый ряд определенных органов (см. гл. 5). Адреналин образуется в нервных клетках, но при этом обладает многими характерными признаками гормона. Таким образом и возникло понятие о нейросекреции. С помощью нейросекреции нервная система регулирует работу эндокринных желез. На рис. 2.1 показаны черты сходства и различия между передачей нервного импульса и нейросекрецией. В последующих разделах для иллюстрации некоторых аспектов нейросекреции мы рассмотрим систему гипоталамус — гипофиз.

2.2. Система гипоталамус—гипофиз

Существуют некоторые расхождения в номенклатуре отдельных частей гипофиза. Традиционно их называют в соответствии

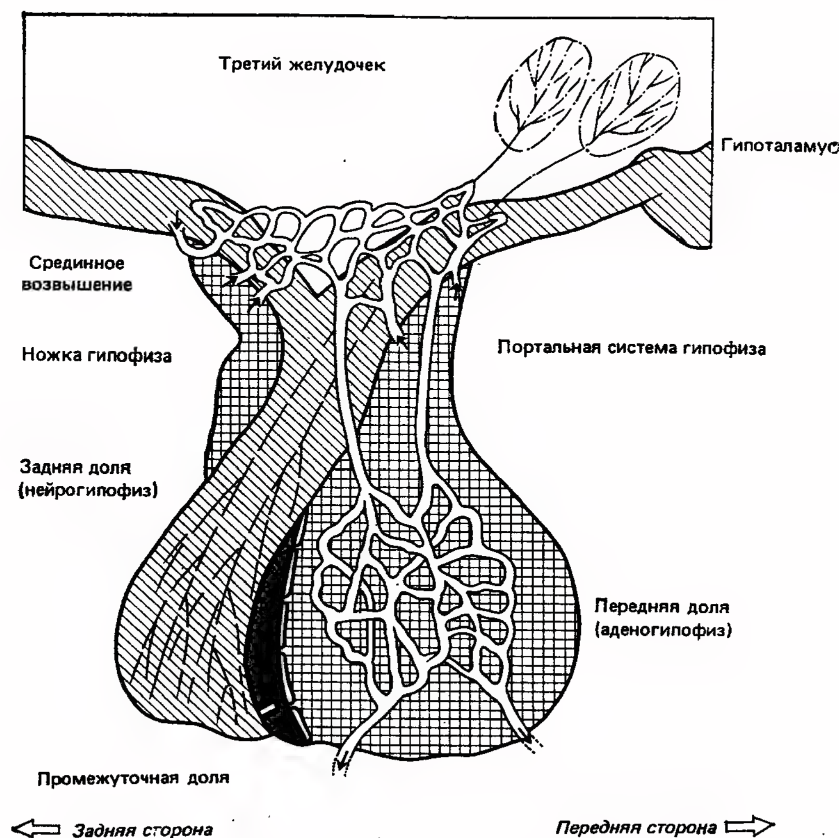


Рис. 2.2. Гипофиз. Приведены различные варианты названий его частей.

с их анатомическим расположением у человека. Например, передняя доля находится спереди, задняя доля — на спинной стороне, а между ними лежит промежуточная доля. Ножка гипофиза связывает железу с головным мозгом. Однако в последние годы произошло некоторое смещение акцентов, и теперь эти структуры чаще обозначают по их функциям, а не по анатомическому положению. Переднюю долю железы называют аденогипофизом или железистой долей (греч. aden — железистый), а заднюю — нейрогипофизом в связи с ее происхождением из нервной ткани. Оба варианта названий и некоторые другие анатомические термины приведены на рис. 2.2.

В этой книге будут использоваться более современные названия, отражающие функцию структур, поскольку в прежней анатомической терминологии не учитывается тот факт, что у разных видов животных строение гипофиза может быть разным.

Например, у некоторых рыб промежуточная доля не находится между двумя другими долями, а есть виды, у которых она вообще отсутствует как отдельное анатомическое образование.

В эмбриогенезе гипофиз развивается из двух независимых зачатков. Аденогипофиз образуется из направленного вверх выроста крыши первичной ротовой полости (стомодеума), тогда как нейрогипофиз развивается как нисходящий вырост воронки — наружного выпячивания отдела мозга, называемого гипоталамусом (рис. 2.3). Формирующийся таким образом орган весит у человека всего 500 мг и находится в костной ямке. Гипофиз сохраняет нервную связь с мозгом, и, кроме того, создаются сосудистые связи. Эти два вида связей необходимы для того, чтобы мозг мог контролировать эндокринную функцию гипофиза. Аденогипофиз и нейрогипофиз очень тесно связаны анатомически, но в функциональном отношении эти две железы представляют собой раздельные органы.

2.3. Нейрогипофиз (задняя доля гипофиза)

В эмбриогенезе нейрогипофиз образуется из гипоталамуса. Известно, что этот участок мозга контролирует многие функции, в том числе температуру тела, сон и бодрствование, потребление воды и пищи. После завершения развития гипоталамус сохраняет связь с нейрогипофизом, так что к этому перечню функций гипоталамуса следует добавить еще регуляцию функциональной активности гипофиза.

Установлено, что нейрогипофиз секретирует два гормона — окситоцин и антидиуретический гормон, иногда называемый вазопрессином. Оба гормона состоят из 9 аминокислотных остатков и очень сходны по химическому строению. Период полураспада обоих гормонов в крови составляет всего лишь 2—4 мин, так как они подвергаются быстрому ферментативному расщеплению.

2.3.1. Антидиуретический гормон (АДГ)

Удаление нейрогипофиза вызывает временное состояние несахарного диабета (не следует смешивать с сахарным диабетом!), при котором резко увеличивается диурез и выделяется сильно разведенная моча. Опыты с удалением нейрогипофиза и другие эксперименты показали, что в нейрогипофизе содержится гормон, обладающий антидиуретической активностью, т. е. препятствующий выделению разведенной мочи. Для того чтобы установить место действия этого гормона, животным вводили очищенные экстракты, содержавшие АДГ, меченный радиоактивной или флуоресцентной меткой. Последующее микроскопическое исследование показало, что метка накапливается главным образом в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках почек. Это наблюдение хорошо согласуется с извест-

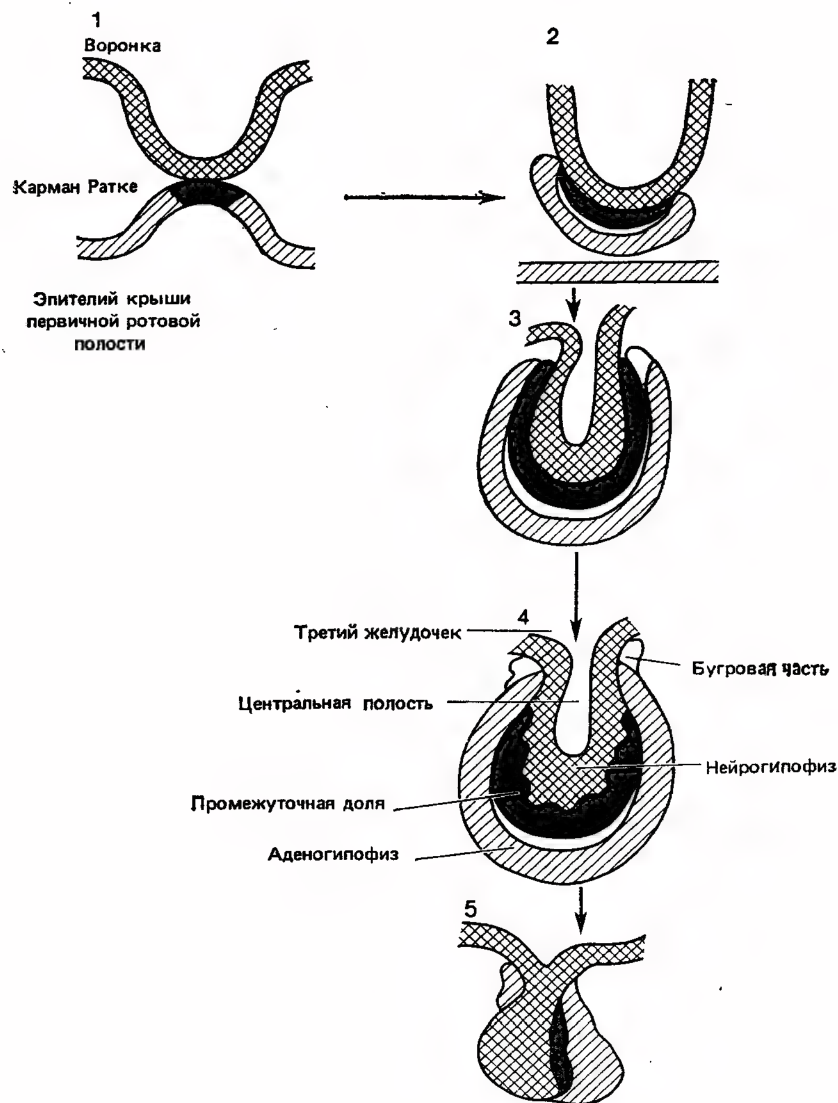


Рис. 2.3. Эмбриональное развитие гипофиза из нижнего выроста гипоталамуса и верхнего выроста крыши первичной ротовой полости.

ной ролью упомянутых почечных структур в реабсорбции воды. Но, по-видимому, АДГ действует на водный баланс и другими путями — в частности, может повышать или снижать содержание воды в мышечных клетках.

Главным стимулом для секреции АДГ служит увеличение осмоляльности плазмы (т. е. концентрации в ней электролитов). Например, прием большого количества воды вызывает уменьшение секреции АДГ, вследствие чего диурез усиливается и чрезмерного увеличения объема крови не происходит. Употребление соленой пищи оказывает противоположное действие: клетки гипоталамуса стимулируют высвобождение АДГ, что ведет к уменьшению диуреза и задержке воды в организме. Если бы в этом случае вода выводилась по-прежнему, осмоляльность плазмы должна была бы резко возрасти, а это могло бы привести к повреждению клеток.

Связи между гипоталамусом и нейрогипофизом, при участии которых реализуются все эти эффекты, были выяснены лишь в последние 20 лет. Тот факт, что после удаления нейрогипофиза происходит лишь временное и обратимое увеличение диуреза, позволяло предполагать, что сам по себе нейрогипофиз не является незаменимым органом. И действительно, было показано, что после удаления нейрогипофиза уровень АДГ в крови восстанавливается до нормы.

Теперь известно, что АДГ образуется в гипоталамусе. Установить место образования АДГ в мозгу удалось только при помощи сложных электрофизиологических методов, позволяющих стимулировать нейроны в определенных участках мозга и регистрировать их активность. По отросткам (аксонам) нервных клеток АДГ транспортируется в нейрогипофиз в результате пока еще плохо изученного процесса, называемого аксональным током. В гипофизе АДГ хранится до тех пор, пока не понадобится, и может очень быстро освобождаться при поступлении надлежащего сигнала. После удаления нейрогипофиза АДГ освобождается из перерезанных нервных окончаний ножки гипофиза, и это снимает явления экспериментального несахарного диабета.

Помимо осморецепторов в контроле секреции АДГ участвуют барорецепторы предсердий, посылающие сигналы в мозг через блуждающий нерв (X пара черепномозговых нервов). Более подробно этот путь регуляции представлен на рис. 2.4.

2.3.2. Окситоцин

Окситоцин, так же как и АДГ, представляет собой нонапептид, который образуется в гипоталамусе и хранится в нейрогипофизе. Он вызывает сокращение миоэпителиальных клеток, имеющихся у особей женского пола в протоках молочных желез и в миометрии. Когда ребенок сосет грудь, нервные импульсы поступают через спинной мозг в гипоталамус и стимулируют

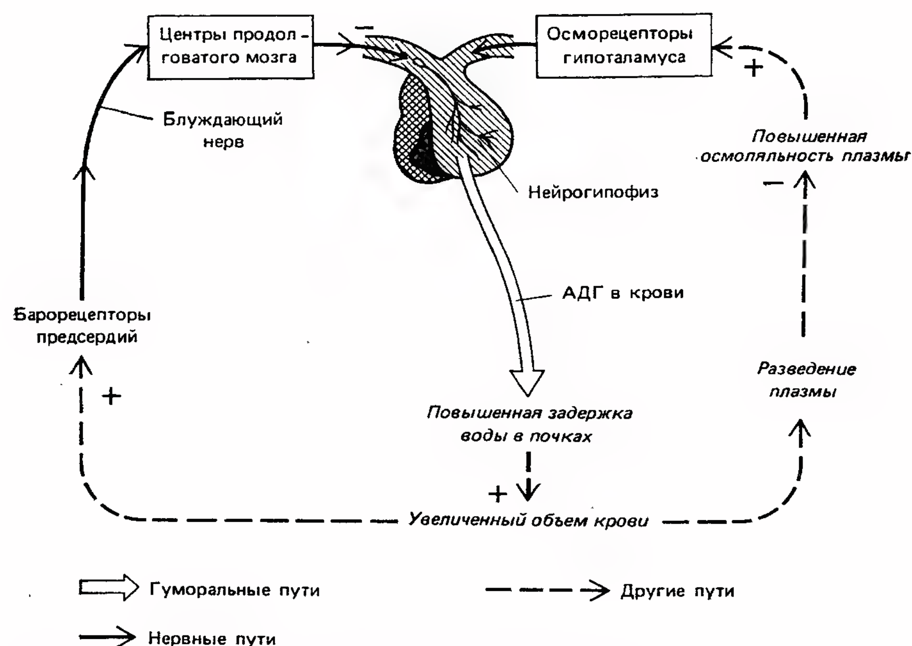


Рис. 2.4. Схема действия антидиуретического гормона.

высвобождение окситоцина. С током крови окситоцин поступает в капилляры протоков молочных желез и вызывает сокращение миоэпителиальных клеток. Эти клетки расположены вокруг протоков, и при их сокращении молоко выдавливается и поступает в рот младенца. Это активное выведение молока представляет собой рефлекторный акт (рефлекс Фергюссена, рис. 2.5), контролируемый сосательными стимулами. Оно продолжается до тех пор, пока не опорожнятся протоки молочных желез или не прекратится сосание. Опорожнение протоков служит одним из стимулов для образования новых порций молока (лактогенеза). Этот процесс будет рассмотрен позже (гл. 7).

Окситоцин участвует также в регуляции сокращений матки, и здесь он опять-таки воздействует на клетки непроизвольной (гладкой) мускулатуры. Существенную роль он играет главным образом к концу беременности, когда он в числе многих других гормонов контролирует сокращения миометрия во время родов. Более подробно этот вопрос рассматривается в главе 7, посвященной женской половой системе. Функция окситоцина в мужском организме (если она вообще существует) пока не ясна.

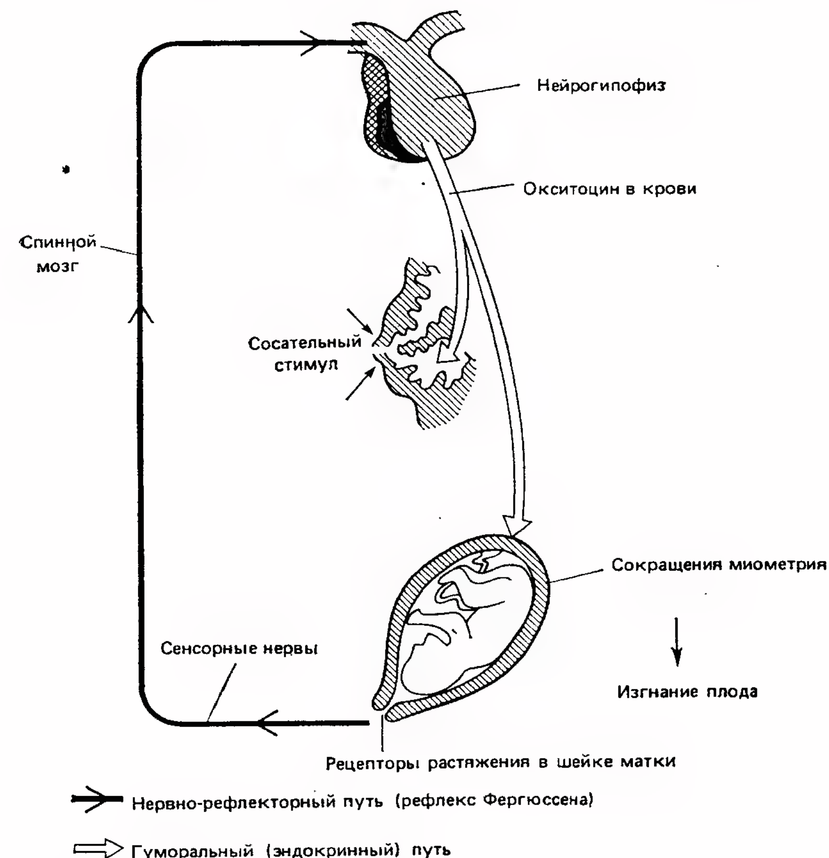


Рис. 2.5. Схема действия окситоцина.

2.4. Резюме

Нейросекрецией называют высвобождение гормонов видоизмененными нервными окончаниями. Это один из механизмов, с помощью которых нервная система регулирует функциональную активность эндокринных желез. Антидиуретический гормон (АДГ) и окситоцин представляют собой нонапептидные гормоны, образующиеся в гипоталамусе и хранящиеся в нейрогипофизе. Оба гормона оказывают быстрое действие и имеют короткий период полураспада, что обеспечивает быстрый и контролируемый ответ на стимулы. АДГ связан с регуляцией водного баланса и действует на дистальные извитые канальцы и собирательные трубочки почек. Окситоцин контролирует активное выведение молока и сокращения матки у женских особей.

3. Аденогипофиз и гипоталамус

3.1. Гипоталамический контроль аденогипофиза

Аденогипофиз нередко называют «главной железой» или «дирижером эндокринного оркестра», подчеркивая тем самым, что он контролирует работу многих других эндокринных систем организма. Теперь, однако, известно, что гипоталамус — небольшой участок переднего мозга, расположенный непосредственно над гипофизом, — образует собственные гормоны, которые в свою очередь контролируют синтез и(или) высвобождение аденогипофизарных гормонов.

Некоторые из наиболее ранних сведений, указывавших на участие гипоталамуса в контроле аденогипофизарной функции, были получены в 40—50-х годах Харрисом (G. W. Harris), известным физиологом, работавшим в Оксфорде. Харрис исследовал кровеносные сосуды, связывающие гипоталамус с гипофизом. Эти сосуды образуют так называемую портальную систему, аналогичную другой подобной системе организма — портальной (воротной) вене печени. Обе системы состоят из вен, которые связывают первичную капиллярную сеть (или сплетение) с вторичной. В гипоталамо-гипофизарной портальной системе кровь из первичной капиллярной сети, находящейся в гипоталамусе, переходит по портальным венам во вторичную сеть, пронизывающую аденогипофиз, а затем поступает в общую венозную систему (см. рис. 2.2). Такой характер кровоснабжения позволяет гормонам гипоталамуса действовать на гипофиз, не оказывая системного эффекта.

У большинства видов животных аденогипофиз имеет также и прямое кровоснабжение, однако у человека оно отсутствует и вся кровь поступает в аденогипофиз через портальную систему. Харрис впервые показал, что кровь попадает в аденогипофиз из гипоталамуса, и это навело на мысль, что головной мозг может регулировать функциональную активность аденогипофиза. Дальнейшие экспериментальные данные о роли портальной системы были получены в очень сложных опытах, в которых собирали небольшие порции крови из портальной системы и подвергали их анализу. Выяснению сложных взаимоотношений между гипофизом и гипоталамусом способствовали также эксперименты с микроинъекцией гипоталамических экстрактов в различные участки гипофиза. Еще в ранних опытах было показано, что в крови, поступающей в гипофиз, присутствуют какие-то факторы, стимулирующие выделение гормонов аденогипофизом. Эти факторы получили название рилизинг-факторов (РФ) или рилизинг-гормонов (либеринов). Однако теперь уже очевидно, что для каждого аденогипофизарного гормона имеется не только свой рилизинг-фактор, но и фактор, подавляющий его высвобождение [ингибирующий фактор (ИФ), или статин], так что картина становится гораздо более сложной. В нормальных условиях во всех случаях, кроме регуляции выделения пролактина, либерины доминируют над статинами. Обычно для гипофизарных гормонов пользуются сокращенными обозначениями, от которых производят и сокращенные обозначения для либеринов и статинов. Например, соматолиберин, или рилизинг-фактор для гормона роста (соматотропного гормона, СТГ), обозначают как СТГ-РФ, а соматостатин (ингибирующий фактор) — как СТГ-ИФ.

Для выяснения эндокринной функции гипоталамуса и аденогипофиза были использованы многие из методов, описанных в главе 1. Немало ценных сведений дало также изучение гистологических изменений аденогипофиза при различных физиологических состояниях. Однако последний подход требует известной осторожности, так как содержание гормона в клетках может быть низким как при их очень высокой активности, так и при неактивном состоянии. Активная клетка может синтезировать гормон с максимальной скоростью и сразу же его выделять, поэтому в клетке не будет запаса гормона. А в неактивной клетке запасы гормона могут отсутствовать потому, что она синтезирует гормон только в ответ на сигнал. Таким образом, нужна исключительная осторожность при интерпретации гистологических данных и при попытках связать их с физиологическим состоянием. Однако использование электронной микроскопии облегчило изучение внутриклеточных участков, ответственных за биосинтез гормонов, и помогло установить некоторые взаимоотношения между структурой и функцией.

Еще одним полезным методом, особенно ценным при исследовании функций гипофиза, оказалось наблюдение за больными с известными нарушениями этих функций. Например, опухоль гипофиза может вызывать акромегалию или гигантизм в результате избыточной секреции гормона роста (СТГ) или же карликовость, связанную с недостаточной секрецией того же гормона.

3.2. Гормоны аденогипофиза

Все гормоны, секретируемые аденогипофизом, представляют собой полипептиды и во многом сходны между собой по химической структуре. Четыре из шести гормонов называют тропными, так как эти гормоны контролируют трофику других желез. К этим гормонам относятся АКТГ, ТТГ, ФСГ и ЛГ (рис. 3.1); их мы и рассмотрим в первую очередь.

3.2.1. Адренокортикотропный гормон

Адренокортикотропный гормон (АКТГ, адренокортикотропин, кортикотропин) представляет собой одноцепочечный полипеп-

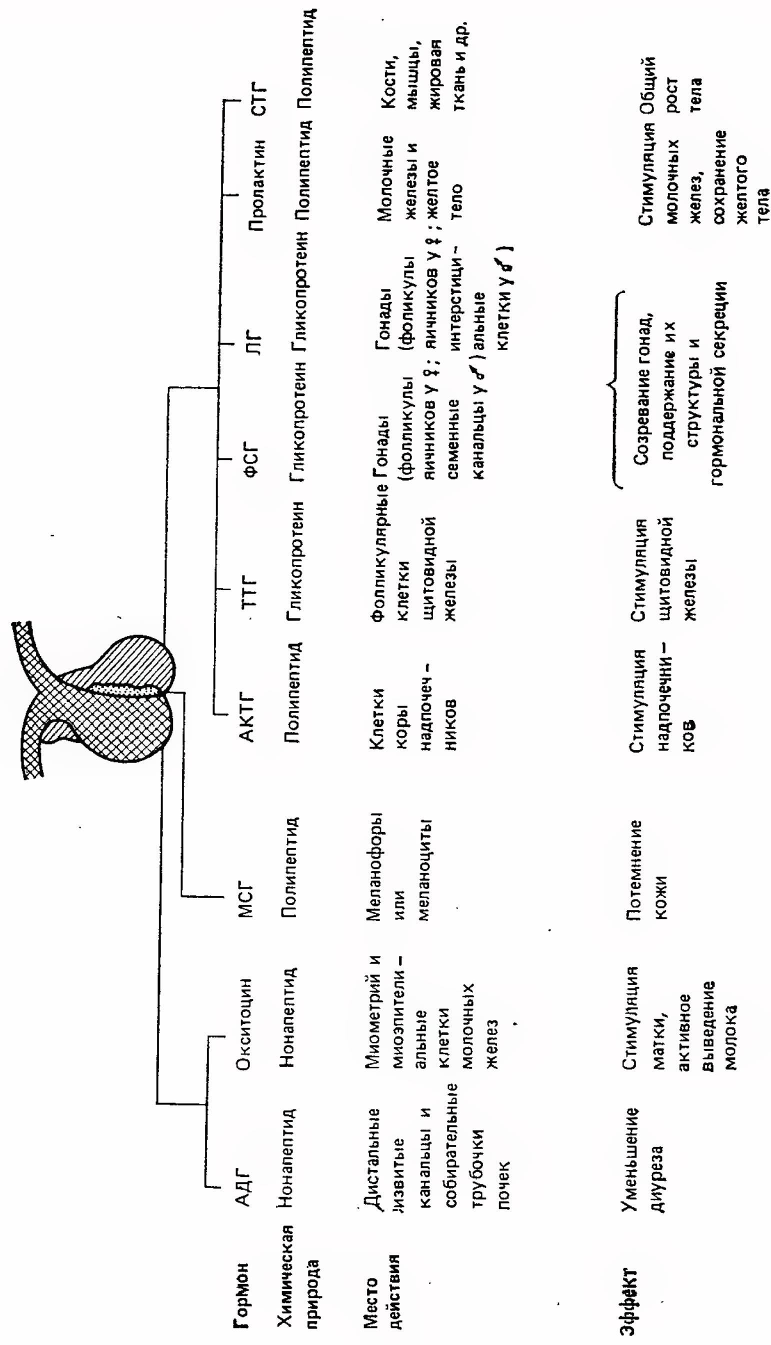


Рис. 3.1. Гормоны, секретируемые гипофизом.

тид, состоящий из 39 аминокислотных остатков. Впервые существование АКТГ было четко продемонстрировано в 1927 году. Функция АКТГ заключается в контроле над корой надпочечников. Так же как и в случае других гипофизарных полипептидов, для биологической активности АКТГ необходима лишь часть молекулы (у АКТГ это участок из 20 аминокислотных остатков). Для чего нужна остальная часть полипептидной цепи, пока неизвестно, но есть основания предполагать, что она тормозит гидролиз гормона в крови и таким образом удлиняет время его действия. Тем не менее период полураспада АКТГ в крови составляет всего лишь 5—10 мин, и благодаря этому возможно тонкое регулирование его концентрации в крови.

АКТГ постоянно необходим для поддержания структуры и функциональной активности надпочечников, и в его отсутствие кора надпочечников подвергается атрофии. Острый эффект АКТГ проявляется через несколько секунд или минут и выражается главным образом в усиленной секреции гидрокортизона (кортизола) и кортикостерона и почти не затрагивает секрецию альдостерона (см. гл. 5). Надпочечники реагируют как на постоянный уровень АКТГ, так и на изменение его секреции, поэтому даже небольшое усиление секреции АКТГ будет влиять на функциональную активность надпочечников.

Высказывались также предположения о ряде других эффектов АКТГ, однако все эти предположения основаны лишь на опытах in vitro. К эффектам, которые могли бы иметь физиологическое значение, следует отнести прямое влияние АКТГ на липолиз в жировой ткани и взаимодействие АКТГ с гидрокортизоном. Ряд других эффектов, наблюдаемых in vitro, может объясняться структурным сходством АКТГ с другими гипофизарными гормонами. Имеются, однако, убедительные данные о том, что у некоторых видов животных АКТГ плода участвует в индукции родов.

3.2.2. Тиреотропный гормон

Тиреотропный гормон (ТТГ, тиреотропин) регулирует активность щитовидной железы, о чем будет подробнее говориться в главе 4. В щитовидной железе ТТГ вызывает увеличение размеров и числа фолликулярных клеток и высвобождение гормонов. Помимо прямого действия на щитовидную железу ТТГ может еще повышать поглощение тироксина (T_4) мышечными клетками. ТТГ представляет собой гликопротеин, т. е. белок, связанный с полисахаридом. Аминокислотная последовательность ТТГ пока не расшифрована, но известно, что его молекулярный вес составляет 30 000—36 000. ТТГ имеет относительно большой для гликопротеинов период полураспада в плазме — от 35 до 55 мин. Метаболизируется он главным образом в почках.

3.2.3. Фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны

Фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны относятся к гонадотропинам, т. е. непосредственно участвуют в регуляции активности гонад — семенников и яичников. В течение многих лет считали, что ФСГ и ЛГ в химическом отношении идентичны. Оба гормона являются гликопротеинами, и период полураспада у них относительно большой — около 60 мин.

У женских особей ФСГ стимулирует развитие фолликулов (но *не* яйцеклеток) в яичниках, откуда и происходит его название. У самцов ФСГ необходим для развития семенных канальцев и дифференциации спермиев. Однако и у самцов этот гормон называют фолликулостимулирующим, хотя у них он, естественно, не может влиять на фолликулы!

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) участвует в овуляции и в последующей лютеинизации, приводящей к образованию желтого тела. Лютеинизация начинается сразу после овуляции; при этом клетки фолликула впячиваются в его полость и образуют плотное тело желтого цвета, которое впоследствии будет секретировать прогестерон. Определенное количество ЛГ необходимо также для воздействия ФСГ на фолликул, так что оба гормона тесно связаны друг с другом в функциональном отношении. ЛГ называют также гормоном, стимулирующим интерстициальные клетки, так как у самцов он стимулирует развитие этих клеток (называемых также клетками Лейдига) в семенниках и выработку ими тестостерона. Это действие ЛГ усиливается под влиянием ФСГ.

В принципе эффекты ЛГ и ФСГ у самцов и самок различаются не слишком сильно. ФСГ необходим для развития и поддержания структуры и функции гонад и для индукции образования половых клеток. ЛГ необходим для развития клеток, выделяющих гормоны, и вместе с ФСГ поддерживает секрецию этих гормонов. Более детально роль ЛГ и ФСГ мы рассмотрим в главах, посвященных мужской и женской половой системе (гл. 6 и 7 соответственно).

3.2.4. Пролактин

Пролактин имеет много названий (лактогенный гормон, маммотропин, лактоген, лютеотропин и др.), что отражает запутанное состояние вопроса о его действии. Лютеотропное действие гормона (т. е. стимуляция образования желтого тела) было установлено лишь у некоторых видов животных, поэтому ряд исследователей считает название «лютеотропин» неправильным. Однако аналогичные аргументы можно привести и против других названий. Чаще всего этот гормон называют пролактином.

Ведутся споры о том, нельзя ли эффект пролактина у некоторых животных отнести на счет действия других гормонов, в частности гормона роста (соматотропина). Однако для нескольких видов животных бесспорно доказано, что пролактин представляет собой самостоятельный полипептидный гормон, сходный по строению с соматотропином.

Из всех аденогипофизарных гормонов пролактин, несомненно, обладает наиболее широким спектром действия, что крайне затрудняет создание единой теории, объясняющей механизм действия этого гормона. В женском организме пролактин стимулирует и поддерживает лактацию, а также поддерживает существование желтого тела и выработку им прогестерона. Лютеотропным действием пролактин обладает далеко не у всех видов животных, и это еще больше увеличивает путаницу в представлениях об этом гормоне. Чтобы объяснить наблюдаемые различия, было введено понятие лютеотропного комплекса. У одних видов животных в этот комплекс входят ЛГ, ФСГ и пролактин, а у других видов для нормального функционирования желтого тела необходимы только ЛГ и ФСГ. У некоторых видов, например у кролика, в состав лютеотропного комплекса могут входить также эстрогены.

У ряда видов животных пролактин участвует в таких разнообразных эффектах, как пробуждение родительского инстинкта (у птиц и, вероятно, у крыс), стимуляция роста зобных желез у некоторых птиц (на этом эффекте основан один из биологических тестов для определения пролактина), стимуляция роста (у рептилий) и стремление к переходу в водную среду (у амфибий). Показано также, что пролактин оказывает различные воздействия на жировой и углеводный обмен. У млекопитающих пролактин может, по-видимому, оказывать специфическое воздействие на мужской организм — непосредственно стимулировать рост простаты, действовать как синергист тестостерона, а также снижать половую активность.

Необычная особенность пролактина состоит в том, что контроль его секреции со стороны гипоталамуса осуществляется главным образом через пролактин-ингибирующий фактор (ПИФ), тогда как рилизинг-фактор (ПРФ) играет лишь вспомогательную роль.

3.2.5. Гормон роста

Гормон роста иногда называют также соматотропином или соматотропным гормоном (СТГ). Он представляет собой полипептид, состоящий у человека из 188 аминокислотных остатков[1].

---

[1] В настоящее время установлено, что человеческий СТГ состоит из 191 аминокислотного остатка (Niall H. D., Nature, 1971, **230**, 90—91). — *Прим. перев.*

У разных видов животных структура этого гормона различна. По химическому строению СТГ сходен с пролактином. Он стимулирует общий рост тканей, не влияя на их дифференцировку и развитие. СТГ вызывает также много других эффектов, в частности влияет на метаболизм, что, несомненно, связано с его ростовой активностью. Как правило, СТГ один не действует, но может оказывать сенсибилизирующее или пермиссивное влияние на эффекты других гормонов или действовать как их синергист.

Более детально метаболические эффекты СТГ будут рассмотрены в главе 10. У человека период полураспада СТГ в плазме крови составляет 30 мин; есть данные о том, что он подвергается здесь ферментативному расщеплению и непрерывно обновляется со скоростью около 3% в минуту. В главе 1 упоминался тест с эпифизарным хрящом большеберцовой кости, используемый для биологического определения СТГ.

3.3. Промежуточная доля. Меланоцитстимулирующий гормон (МСГ)

Промежуточная доля гипофиза образуется из той же ткани, что и аденогипофиз. Она секретирует только один гормон — МСГ (меланоцитстимулирующий гормон у млекопитающих и меланофорстимулирующий у низших позвоночных), или интермедин. МСГ — полипептид, представленный двумя формами, одна из которых (α-МСГ) содержит 13, а другая (β-МСГ) — 18 аминокислотных остатков[1]. В химическом отношении МСГ очень сходен с одним из участков молекулы АКТГ. Это сходство позволяет объяснить некоторые факты, например МСГ-подобную активность АКТГ в организме человека; МСГ, однако, не обладает какой-либо АКТГ-подобной активностью.

Период полураспада МСГ в плазме крови составляет около двух часов. У рыб и амфибий этот гормон вызывает потемнение пигментных клеток (хроматофоров), связанное с изменением их формы. Когда поверхность этих клеток увеличивается, животное становится более темным, а когда клетки сжимаются, оно выглядит более светлым. Механизм, контролирующий хроматофоры, довольно сложен, так как пигментные клетки, содержащие меланин (меланофоры), реагируют не только на МСГ, но и на гормон, выделяемый эпифизом, и на нервную стимуляцию. В коже имеются и другие окрашенные пигментные клетки, и взаимоотношения между увеличением и уменьшением размеров этих клеток обеспечивают у многих низших животных появление окраски, связанной с половым поведением и маскировкой.

У млекопитающих функция МСГ точно не установлена, хотя вполне возможно, что он влияет на пигментацию кожи, стимулируя образование меланина в меланофорах. Форма этих пигментных клеток не изменяется, но они могут темнеть или светлеть в зависимости от количества содержащегося в них меланина. Кроме того, МСГ может влиять у млекопитающих на возбудимость нервной системы.

[1] У человека β-МСГ содержит 22 аминокислотных остатка.— *Прим. перев.*

3.4. Резюме

Образование и(или) секреция аденогипофизарных гормонов находятся под двойным контролем со стороны гипоталамуса. По гипоталамо-гипофизарной портальной системе в аденогипофиз поступают либерины и статины, и баланс между этими факторами определяет секрецию аденогипофизарных гормонов в каждый данный момент.

В аденогипофизе образуются четыре тропных гормона — АКТГ, регулирующий активность коры надпочечников, ТТГ, контролирующий щитовидную железу, и ганодотропины, ФСГ и ЛГ, регулирующие функцию гонад. Пролактин имеет широкий спектр действия, в том числе влияет на половое созревание, а СТГ контролирует общий рост тела. Промежуточная доля гипофиза образует один гормон — МСГ, от которого у низших позвоночных зависит окраска кожи; функция его у человека пока не ясна.

Гипофиз *не* является «главной» железой («дирижером») внутренней секреции, контролирующей *все* другие железы, но совершенно очевидно, что это очень важный регуляторный центр, который объединяет нервный и эндокринный компоненты координирующей системы организма.

4. Щитовидная железа

Щитовидная железа состоит из двух долей, расположенных по обеим сторонам трахеи и соединенных между собой тонким перешейком, лежащим на вентральной поверхности трахеи. Щитовидные железы имеются у большинства позвоночных, но несколько различаются по форме и анатомическому расположению. В течение тысячелетий было известно такое заболевание человека, как увеличение щитовидной железы, или зоб, но только в конце прошлого века было установлено, что оно является следствием гормональной недостаточности.

4.1. Анатомия и ультраструктура

В 1656 г. Томас Уортон (Wharton) ввел название «щитовидная» для крупной железы, расположенной на шее. У человека эта железа весит от 25 до 40 г в зависимости от ее функционального состояния. Подобно многим другим железам внутренней

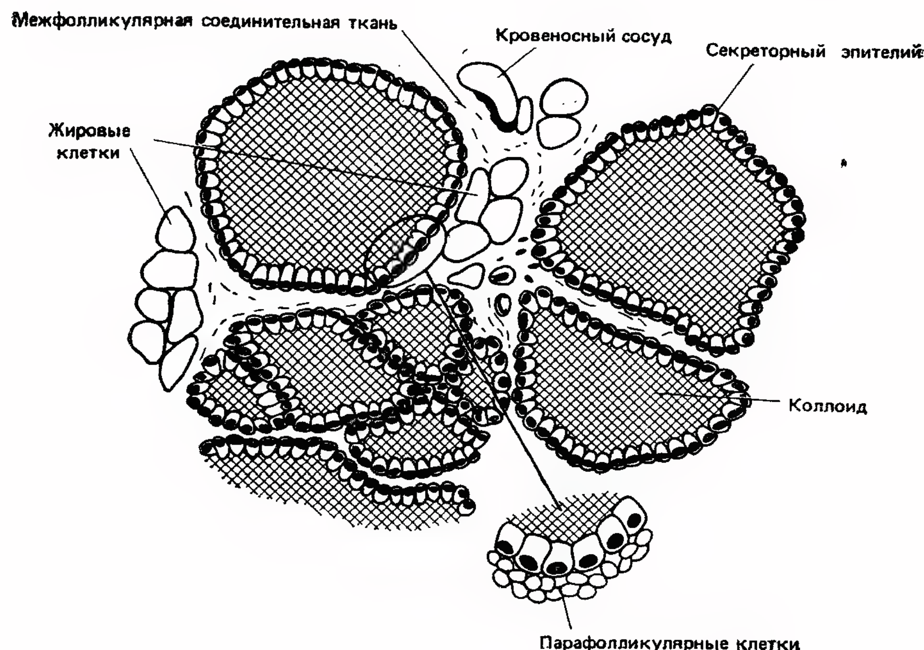


Рис. 4.1. Поперечный разрез фолликулов щитовидной железы.

секреции, щитовидная железа обильно снабжается кровью, причем артериальная кровь поступает в нее прямо из подключичной и внутренней сонной артерий. Расчеты показывают, что щитовидная железа получает больше крови на единицу веса, чем почки, и по количеству крови, протекающей через 1 г ткани в минуту, уступает только надпочечникам.

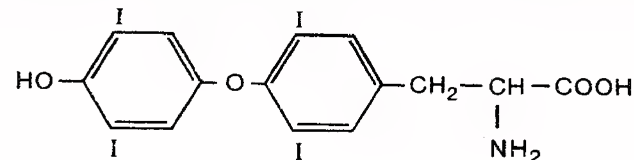
На микроскопическом уровне щитовидная железа построена из многих тысяч фолликулов (рис. 4.1). Каждый фолликул представляет собой пузырек, стенки которого образованы слоем эпителиальных клеток. Внутри он заполнен так называемым коллоидом — гомогенной студенистой массой желтого цвета, содержащей белок тиреоглобулин. Коллоид выделяют секреторные эпителиальные клетки фолликулов, и он накапливается в железе. Количество коллоида в каждом фолликуле варьирует в зависимости от функционального состояния железы. Фолликулы окружены соединительной тканью, пронизанной кровеносными сосудами. В соединительной ткани встречаются клетки, которые окрашиваются слабее остальных клеток железы, и эти «светлые», или парафолликулярные, клетки, как полагают, секретируют тиреокальцитонин. По эмбриональному происхождению они отличаются от остальных клеток железы, и мы рассмотрим их позже (гл. 11).

Экспериментальным путем было показано, что при неактивном состоянии щитовидной железы эпителиальные клетки становятся более низкими, кубическими, а в фолликулах накапливается коллоид. Активная железа часто, но не всегда характеризуется высокими цилиндрическими эпителиальными клетками и малым содержанием коллоида. Но, как уже отмечалось в предыдущей главе, при оценке функционального состояния железы по одним только гистологическим показателям следует проявлять исключительную осторожность.

4.2. Тироксин и трииодтиронин

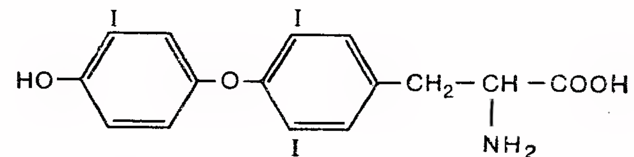
В 1895 г. в экстрактах щитовидной железы был случайно обнаружен иод. Теперь мы знаем, что щитовидная железа обладает необычайной способностью концентрировать этот элемент. Содержание иода в щитовидной железе в сотни раз превышает его концентрацию в крови.

Тироксин — главный гормон, секретируемый щитовидной железой, — впервые был выделен в 1914 г., но его химическая структура была установлена только 12 лет спустя. Часто тироксин обозначают как T_4, поскольку он содержит четыре атома иода, связанных с litрониновым ядром. Вскоре после идентификации тироксина стало ясно, что щитовидная железа образует еще один сходный гормон, и примерно через 25 лет был выделен, а затем и синтезирован трииодтиронин, или T_3 (рис. 4.2). T_3 в пять раз превосходит по активности T_4, но синтезируется в меньших количествах. Эти два гормона близки по характеру



Тироксин

3, 5, 3', 5'-тетраиодтиронин (T_4)



3, 5, 3'-трииодтиронин (T_3)

Рис. 4.2. Химическая структура T_4 и T_3.

своего действия и в крови бывают связаны с белками плазмы.

Иод мы получаем в небольших количествах с пищей, в которой он обычно содержится. Организм расходует иод очень экономно, поэтому необходимая суточная норма его составляет всего лишь около 70 мг. Большая часть иода, освобождающегося при распаде тиреоидных гормонов, задерживается в организме и затем вновь используется.

Щитовидная железа избирательно и очень активно поглощает иод из плазмы крови. «Иодный насос» локализован в мембране наружной стороны фолликулярных клеток. Подобно многим аналогичным механизмам живых клеток, этот «насос» работает при участии фермента АТФазы (аденозинтрифосфатазы), встроенного в клеточную мембрану. Когда вещество (в данном случае иод), транспортируемое против градиента концентрации или электрического заряда, связывается на одной стороне насоса, АТФаза расщепляет АТФ до АДФ (аденозиндифосфата) и фосфата, и при этом освобождается энергия. Энергия используется для модификации мембраны, в результате которой, вероятно, образуются временные «поры», и через эти поры иод проникает в клетки фолликулов. При участии этого насоса иод может передвигаться в обоих направлениях — как внутрь клетки, так и изнутри наружу, однако равновесие сильно сдвинуто в сторону поглощения иода клетками. Как показала электронная микроскопия, на наружной поверхности эпителиальных клеток фолликулов имеются глубокие складки, а на внутренней поверхности — многочисленные микроворсинки. Складки и микроворсинки увеличивают поверхность клеточной мембраны; эта особенность часто наблюдается в местах расположения транспортных механизмов.

В фолликулярные клетки иод поступает в форме иона и здесь окисляется до молекулярного иода, который переходит потом в коллоид, где присоединяется к одному из тирозиновых остатков молекулы тиреоглобулина с образованием моноиодтирозина. Последний превращается затем в моноиодтирамин и дииодтирамин — предшественники гормонов T_3 и T_4. При конденсации двух молекул дииодтирамина образуется T_4, а при конденсации одной молекулы дииодтиронина с одной молекулой моноиодтирамина образуется T_3. Большая часть этих реакций происходит тогда, когда соответствующие остатки еще находятся в составе тиреоглобулина. Тиреоглобулин, содержащий T_4 и T_3, хранится в виде коллоида в полости фолликула. На конечном этапе фолликулярные клетки выделяют в полость фолликула протеолитический фермент [1], который отщепляет T_3 и T_4 от тиреоглобулина. Этот процесс стимулируется тиреотропным гормоном (ТТГ). Складчатый характер мембраны фолликулярных клеток со стороны полости фолликула обеспечивает большую площадь поверхности, через которую может выводиться фермент. Многие данные о механизме биосинтеза тиреоидных гормонов были получены в опытах с радиоактивным изотопом ^{131}I в качестве метки.

[1] В настоящее время большинство исследователей считает, что тиреоглобулин захватывается фолликулярными клетками и уже в них подвергается гидролизу (Habner J. F. Endocrinology and Metabolism, Felig H. et al., eds., 1981, N. Y., p. 42—43).— *Прим. перев.*

4.3. Действие гормонов щитовидной железы

Тиреоидные гормоны оказывают множество различных эффектов в организме как молодых, так и взрослых животных. Эти эффекты можно разделить на две основные группы: 1) ускорение роста и развития и 2) влияние на обмен веществ.

4.3.1. Влияние на рост и развитие

T_4 стимулирует общий рост тела, и недостаток этого гормона может привести к карликовости. Многие эффекты T_4 и T_3 наблюдаются только у молодых животных. К числу таких эффектов относится стимуляция роста, а также созревания и развития многих систем организма, включая нервную систему. Дефицит обоих гормонов приводит к задержке роста и развития, но эти последствия можно снять путем заместительной терапии — введением трииодтиронина или тироксина, если начать его до того, как появятся слишком сильные нарушения.

Влияние гормонов щитовидной железы на рост и развитие было показано в простых опытах с амфибиями. Когда головастиков лягушки или жабы помещали в воду, не содержавшую иода, их метаморфоз задерживался и они вырастали до гигантских размеров. Добавление к воде иода или тиреоидных гормонов приводило к метаморфозу: полностью развивались конечности, редуцировался хвост, и головастик превращался во взрослую особь. В бедных иодом высокогорных озерах Мексики существует несколько видов саламандр, которые первоначально были обнаружены в природе в личиночной форме. Эти так называемые аксолотли приобрели даже способность размножаться в такой ювенильной форме (явление неотении). Представители тех же видов, живущие в воде с нормальным содержанием иода, развиваются во взрослых саламандр. Впоследствии было установлено, что метаморфоз аксолотлей можно вызвать с помощью иода или гормонов щитовидной железы.

Известно, что у млекопитающих T_4 способствует нормальному росту костей и необходим для полного развития нервной системы. *Кретинизм* у детей проявляется в деформациях скелета и сильной задержке умственного развития. Некоторые формы кретинизма обусловлены нарушением конденсации иодтираминов — предшественников T_4 и T_3. Если этот дефект удается обна-

ружить достаточно рано и своевременно начать заместительную терапию, то слишком тяжелые деформации могут не развиться и интеллект пострадает не очень сильно. Однако полной нормализации можно достичь далеко не всегда, поскольку нервная система активно формируется в последние месяцы внутриутробного развития и в первый год жизни, признаки же гормональной недостаточности могут проявиться, когда будет уже слишком поздно. Каким образом T_4 влияет на развитие и созревание нервной системы, пока не известно.

4.3.2. Влияние на обмен веществ

Гормоны щитовидной железы ускоряют ряд обменных процессов и, кроме того, оказывают на многие другие процессы сенсибилизирующее или пермиссивное действие. Они вызывают калоригенный эффект — способствуют освобождению энергии в виде тепла; при этом они, по-видимому, воздействуют на митохондрии, но с помощью какого механизма — пока не ясно. Тиреоидные гормоны усиливают обмен углеводов, жиров и холестерина; некоторые из этих эффектов рассматриваются в главе, посвященной метаболизму (гл. 10).

T_3 и T_4 влияют на обмен кальция и магния и участвуют в регуляции выделения кортизола надпочечниками и гормона роста аденогипофизом. Они способствуют также образованию молока, оказывая при этом пермиссивное действие.

В целом T_4 и T_3 усиливают основной обмен, поэтому для больных гипертиреозом характерны повышенная активность, тахикардия, потеря веса и нервная возбудимость. Развитие гипертиреоза в молодом возрасте может привести к гигантизму, а в более позднем — к болезни Грейвса (Базедова). При гипертиреозе щитовидная железа часто бывает увеличена. Гипотиреоз тоже может сопровождаться увеличением ее размеров, так как железа усиленно работает, безуспешно пытаясь компенсировать недостаток T_3 и T_4. Классический пример этого заболевания — так называемая «дербиширская шея». Жители одного района в графстве Дербишир (Англия) страдали от недостатка иода, и у многих появлялся зоб. У молодых жителей этого района часто встречались явления кретинизма и нанизма, а у взрослых — ожирение, грубая кожа, слабый интеллект и низкий уровень основного обмена. Эти апатичные люди страдали микседемой, т. е. гипотиреозом.

4.4. Регуляция активности щитовидной железы

Основным регулятором секреторной активности служит тиреотропный гормон (ТТГ), хотя щитовидная железа обладает и некоторой способностью к саморегуляции. Функция щитовидной железы регулируется по принципу отрицательной обратной связи, описанному в главе 1. Присутствующий в крови тироксин (T_4) тормозит секрецию ТТГ гипофизом и выделение ТТГ-РФ гипоталамусом. Кроме того, накапливающийся в щитовидной железе T_4 может подавлять свое собственное образование, в связи с чем выведение T_4 в кровь может быть одним из факторов, регулирующих дальнейший синтез этого гормона.

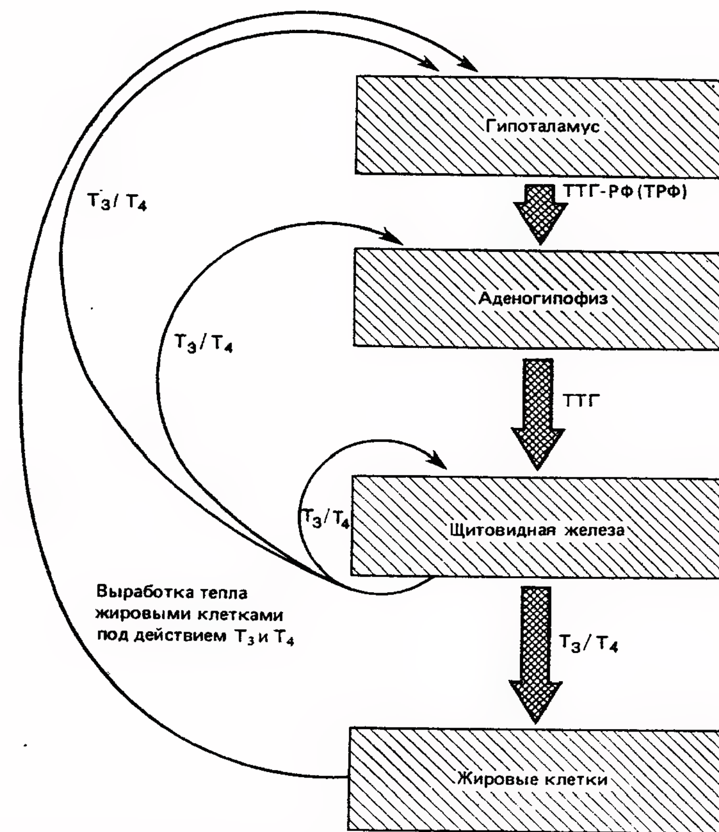


Рис. 4.3. Схема некоторых основных механизмов обратной связи, регулирующих активность щитовидной железы.

Помимо эндокринных механизмов обратной связи в регуляции активности щитовидной железы могут участвовать и другие факторы. Например, у некоторых видов животных секреция ТТГ может повышаться под действием холода, а у других видов — под влиянием эмоционального стресса или света. Известно, что участок гипоталамуса, регулирующий температуру тела и чувство голода, расположен рядом с зоной, контролирующей секре-

цию ТТГ. Возможно, что будет открыто еще много других физиологических механизмов регуляции деятельности щитовидной железы, но главным фактором остается все-таки ТТГ (рис. 4.3).

4.5. Резюме

Щитовидная железа выделяет гормоны T_3 (трииодтиронин) и T_4 (тироксин), которые сходны по характеру своего действия. T_3 действует сильнее и быстрее, чем T_4, но T_4 присутствует в крови в значительно большем количестве. Оба гормона содержат иод и накапливаются в фолликулах щитовидной железы, будучи связаны с тиреоглобулином.

T_3 и T_4 ускоряют развитие и созревание скелета и центральной нервной системы, регулируют рост и усиливают обмен веществ. Отсутствие или повышенное образование этих гормонов приводит к выраженным клиническим нарушениям. Функцию щитовидной железы контролирует главным образом тиреотропный гормон, но тонкая регуляция ее осуществляется при помощи механизмов обратной связи с участием гормонов самой щитовидной железы, а также тепла, света, стресса и, возможно, других факторов. Большинство этих факторов воздействует на уровне гипоталамуса.

5. Надпочечники: кора и мозговой слой

Хотя впервые надпочечники были описаны Евстахием (по имени которого названа евстахиева труба уха) более 400 лет назад, только 60 лет назад было обнаружено, что они состоят фактически из двух желез. Было известно, что удаление надпочечников приводит к смерти. В 20-е годы было установлено, что смерть вызывается не недостаточностью адреналина, а отсутствием других гормонов, которые, как теперь известно, образуются в коре надпочечников.

5.1. Анатомическое строение

Надпочечники — парный орган; они расположены у переднего полюса каждой почки. Обычно надпочечники имеют треугольную форму (рис. 5.1) и у человека достигают наибольших размеров по отношению к весу тела у плода на третьем месяце беременности. Несомненно, надпочечники плода играют важную роль, но до сих пор эта роль до конца не выяснена; работы последних лет позволяют предполагать, что они имеют значение для завершения беременности и развития легких (см. гл. 7).

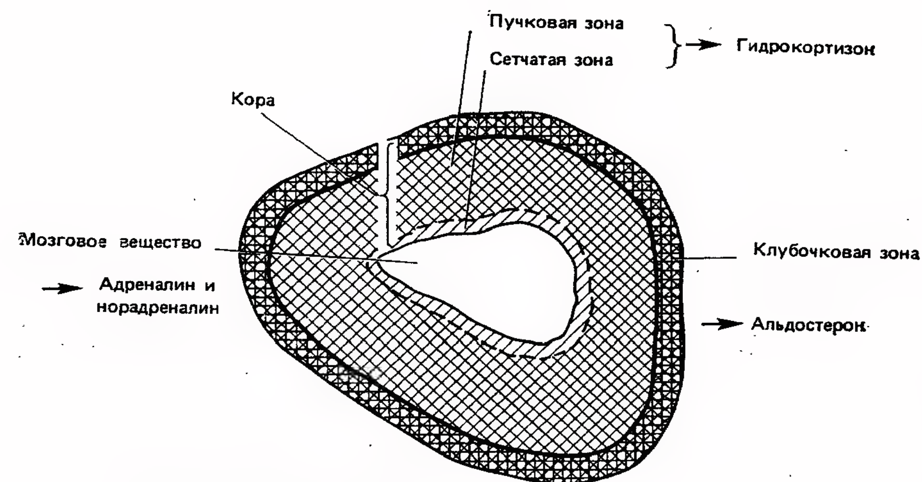


Рис. 5.1. Надпочечник и его гормоны.

Каждый надпочечник окружен довольно толстой капсулой и четко подразделяется на два слоя: наружный корковый слой и внутренний мозговой слой. Кора в свою очередь делится на три менее ясно разграниченные зоны — клубочковую (zona glomerulosa), пучковую (zona fasciculata) и сетчатую (zona reticularis) (рис. 5.1). Разные зоны коры содержат различные ферментные системы, и каждая вырабатывает характерные для нее гормоны.

В эмбриогенезе мозговой слой надпочечников развивается из симпатических нервных узлов, и его связь с клетками коры становится более тесной только у высших позвоночных животных. Вероятно, гормоны коры надпочечников повышают способность мозгового слоя к синтезу гормонов.

5.2. Кора надпочечников

В коре надпочечников образуются стероидные гормоны, жизненно необходимые для организма. Именно отсутствие коры надпочечников приводит в конце концов к смерти после двустороннего удаления этих желез (адреналэктомии). Из коры надпочечников выделено около 50 различных стероидов. Большинство из них — промежуточные продукты биосинтеза активных гормонов. В коре образуются две основные группы биологически активных стероидов. Первую группу составляют глюкокортикоиды, выделяемые пучковой и сетчатой зонами, а вторую — минералокортикоиды, образующиеся в наружной клубочковой зоне. Кроме того, и у самцов, и у самок кора надпочечников секрети-

цию ТТГ. Возможно, что будет открыто еще много других физиологических механизмов регуляции деятельности щитовидной железы, но главным фактором остается все-таки ТТГ (рис. 4.3).

4.5. Резюме

Щитовидная железа выделяет гормоны T_3 (трииодтиронин) и T_4 (тироксин), которые сходны по характеру своего действия. T_3 действует сильнее и быстрее, чем T_4, но T_4 присутствует в крови в значительно большем количестве. Оба гормона содержат иод и накапливаются в фолликулах щитовидной железы, будучи связаны с тиреоглобулином.

T_3 и T_4 ускоряют развитие и созревание скелета и центральной нервной системы, регулируют рост и усиливают обмен веществ. Отсутствие или повышенное образование этих гормонов приводит к выраженным клиническим нарушениям. Функцию щитовидной железы контролирует главным образом тиреотропный гормон, но тонкая регуляция ее осуществляется при помощи механизмов обратной связи с участием гормонов самой щитовидной железы, а также тепла, света, стресса и, возможно, других факторов. Большинство этих факторов воздействует на уровне гипоталамуса.

5. Надпочечники: кора и мозговой слой

Хотя впервые надпочечники были описаны Евстахием (по имени которого названа евстахиева труба уха) более 400 лет назад, только 60 лет назад было обнаружено, что они состоят фактически из двух желез. Было известно, что удаление надпочечников приводит к смерти. В 20-е годы было установлено, что смерть вызывается не недостаточностью адреналина, а отсутствием других гормонов, которые, как теперь известно, образуются в коре надпочечников.

5.1. Анатомическое строение

Надпочечники — парный орган; они расположены у переднего полюса каждой почки. Обычно надпочечники имеют треугольную форму (рис. 5.1) и у человека достигают наибольших размеров по отношению к весу тела у плода на третьем месяце беременности. Несомненно, надпочечники плода играют важную роль, но до сих пор эта роль до конца не выяснена; работы последних лет позволяют предполагать, что они имеют значение для завершения беременности и развития легких (см. гл. 7).

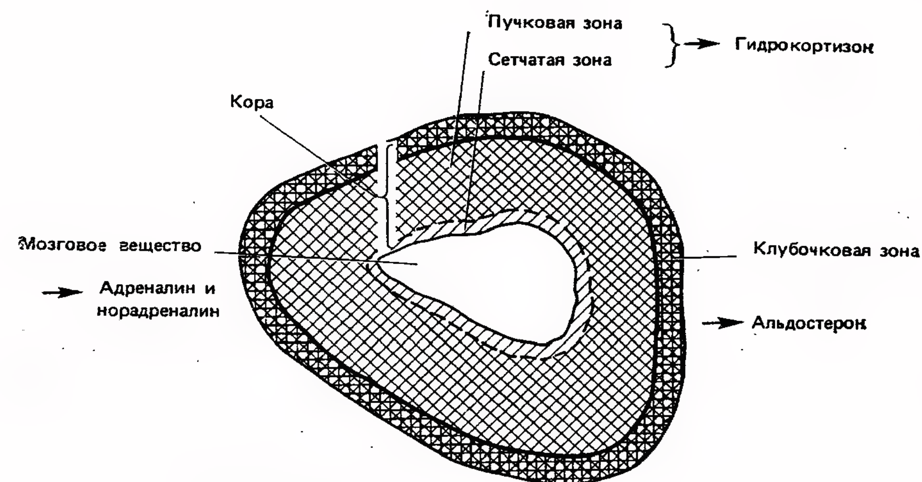


Рис. 5.1. Надпочечник и его гормоны.

Каждый надпочечник окружен довольно толстой капсулой и четко подразделяется на два слоя: наружный корковый слой и внутренний мозговой слой. Кора в свою очередь делится на три менее ясно разграниченные зоны — клубочковую (zona glomerulosa), пучковую (zona fasciculata) и сетчатую (zona reticularis) (рис. 5.1). Разные зоны коры содержат различные ферментные системы, и каждая вырабатывает характерные для нее гормоны.

В эмбриогенезе мозговой слой надпочечников развивается из симпатических нервных узлов, и его связь с клетками коры становится более тесной только у высших позвоночных животных. Вероятно, гормоны коры надпочечников повышают способность мозгового слоя к синтезу гормонов.

5.2. Кора надпочечников

В коре надпочечников образуются стероидные гормоны, жизненно необходимые для организма. Именно отсутствие коры надпочечников приводит в конце концов к смерти после двустороннего удаления этих желез (адреналэктомии). Из коры надпочечников выделено около 50 различных стероидов. Большинство из них — промежуточные продукты биосинтеза активных гормонов. В коре образуются две основные группы биологически активных стероидов. Первую группу составляют глюкокортикоиды, выделяемые пучковой и сетчатой зонами, а вторую — минералокортикоиды, образующиеся в наружной клубочковой зоне. Кроме того, и у самцов, и у самок кора надпочечников секрети-

рует небольшие количества половых стероидов — андрогенов, эстрогенов и прогестерона, синтезируемых главным образом в пучковой и сетчатой зонах (рис. 5.1).

5.2.1. Гидрокортизон

Состав секретируемых глюкокортикоидов зависит от вида животного: у одних видов преобладает гидрокортизон (кортизол), у других — кортикостерон. У человека основным глюкокортикоидом является гидрокортизон; период его полураспада в плазме крови составляет 1—2 ч. Глюкокортикоиды называют так потому, что они участвуют в регуляции углеводного обмена, в случае надобности усиливая глюконеогенез — цепь реакций, приводящих к образованию глюкозы или гликогена из аминокислот. Когда гидрокортизон образуется в избытке (синдром Кушинга), начинается расщепление мышечных белков, а так как при этом (в отличие от нормы) аминокислоты не поглощаются мышцами, организм теряет азот. В результате развивается дистрофия мышц. Кроме того, глюкокортикоиды стимулируют мобилизацию свободных жирных кислот. Более детально влияние глюкокортикоидов на обмен веществ будет рассмотрено в главе 10.

Гидрокортизон необходим животным для ответа на «стресс». Стресс можно определить как угрожающую ситуацию, связанную с такими факторами, как, например, боль, травма, кровопотеря или страх. Вместе с альдостероном (минералокортикоидом) гидрокортизон участвует в поддержании достаточного объема плазмы крови, препятствует расширению мелких артериол и усиливает сосудосуживающее действие норадреналина. Наконец, он непосредственно повышает сократительную активность сердечной мышцы. В конечном счете благодаря этим эффектам уменьшаются потери крови при ранении, сохраняется нужный объем плазмы за счет тканевой жидкости и поддерживается нормальное кровяное давление. Таким образом, глюкокортикоиды помогают организму животного лучше переносить физиологический шок.

Уже давно было известно, что после адреналэктомии наблюдается задержка жидкости в организме. Это связано с тем, что в норме глюкокортикоиды действуют на почечные канальцы, усиливая выведение воды. Вероятно, глюкокортикоиды необходимы для действия альдостерона, направленного на задержку натрия (см. ниже), и в то же время, по-видимому, нужны для выведения избытка натрия из организма.

Гидрокортизон вызывает также много других эффектов. Из них наибольшее значение имеет его пермиссивное действие, состоящее в том, что он облегчает работу других гормонов. Остальные эффекты гидрокортизона проявляются только в тех случаях, когда его вводят в большом избытке; к таким эффектам относится его влияние на выделение тироксина (T_4) щитовидной железой, желудочную секрецию и выведение кальция. Известно также действие гидрокортизона на форменные элементы крови и противовоспалительное действие. Пока не ясно, имеют ли эти эффекты физиологическое значение; однако некоторые из них оказались полезными в терапии — в частности, гидрокортизон широко используется для лечения воспалительных процессов.

Секрецию гидрокортизона регулирует адренокортикотропный гормон (АКТГ), эффект которого проявляется очень быстро — уже через несколько секунд или минут. Кроме того, АКТГ оказывает длительное действие, стимулируя рост коры надпочечников и увеличивая таким образом объем ткани, способной вырабатывать гидрокортизон.

5.2.2. Альдостерон

Альдостерон образуется в наружной зоне коры — в zona glomerulosa — и регулирует главным образом обмен электролитов и воды. Его называют минералокортикоидом, поскольку он влияет на баланс таких минеральных элементов, как натрий. Период полураспада альдостерона в плазме составляет около 30 мин. Альдостерон захватывается клетками дистальных почечных канальцев и стимулирует в них реабсорбцию натрия. В обмен на натрий в мочу переходят ионы калия и водорода. Действие альдостерона на почки проявляется после латентного периода длительностью до 40 мин; по-видимому, оно связано с активацией натриевого насоса и с изменением проницаемости клеток для натрия.

Помимо действия на почки альдостерон препятствует потере натрия через потовые и слюнные железы и толстый кишечник; возможно также, что он влияет на всасывание натрия в тонком кишечнике. Вместе с антидиуретическим гормоном (АДГ) альдостерон определяет судьбу натрия в организме и поддерживает оптимальный баланс между содержанием натрия и воды в клетках мышц, печени и мозга. Он защищает эти клетки от перегрузки ионами натрия путем активации насоса, удаляющего их избыток.

Секреция альдостерона контролируется главным образом объемом плазмы. Уменьшение объема плазмы стимулирует секрецию альдостерона, а этот гормон способствует задержке натрия в организме. Уменьшение объема плазмы вызывает также чувство жажды, потребность в соли и выброс АДГ. Эти эффекты наряду с действием альдостерона приводят к задержке жидкости в организме, в результате чего восстанавливается нормальный объем крови. После нормализации объема плазмы выделение альдостерона надпочечниками снижается. Секрецию альдо-

стерона может также непосредственно стимулировать симпатическая нервная система.

При уменьшении почечного кровотока почки выделяют ренин, который через цепь различных реакций вызывает высвобождение ангиотензина II, стимулирующего синтез и секрецию альдостерона (см. гл. 11). Другие факторы, регулирующие секрецию альдостерона, пока не известны, но возможно, что определенную роль играют АКТГ, положение тела и концентрация натрия и калия в плазме.

5.3. Мозговое вещество надпочечников

В эмбриогенезе клетки мозгового слоя надпочечников образуются из нервной ткани. Они способны синтезировать катехоламины — адреналин и норадреналин (которые в американской литературе обычно называют эпинефрином и норэпинефрином). У взрослых людей адреналина образуется примерно в 10 раз больше, чем норадреналина. По-видимому, каждый из этих гормонов секретируют клетки определенного типа. Адреналин образуется главным образом в надпочечниках, тогда как норадреналин служит нейромедиатором, и его находят всюду, где имеются окончания симпатических нервов.

5.3.1. Адреналин и норадреналин

Адреналин явился первым гормоном, который был выделен, получен в кристаллической форме и синтезирован химическим путем. Кэннон (Cannon) высказал мысль, что катехоламины ответственны за «реакцию тревоги», и представление о том, что они необходимы для проявления реакций «испуга, борьбы или бегства» («fright, fight and flight»), до сих пор остается общепризнанным. В ответ на стресс (см. приведенное выше определение) животное тотчас настораживается и либо готовится к защите, либо спасается бегством. В этих условиях адреналин будет направлять основной ток крови к мозгу и мышцам, вызывая расширение и сужение надлежащих сосудов и повышая частоту и силу сердечных сокращений. Эти эффекты помогают животному быстрее принять решение и развить координированную мышечную активность. Кровоток через печень повышается, что ускоряет выход из нее глюкозы (образующейся из гликогена) и доставку энергетического материала мышцам и мозгу. Бронхи расширяются, обеспечивая эффективную вентиляцию легких, а тем самым и адекватное снабжение организма кислородом. Кишечная моторика, а также кровоток через кишечник и кожу уменьшаются, что позволяет работать с максимальной интенсивностью жизненно важным органам. В момент гнева человек бледнеет, а у многих животных шерсть встает дыбом или изменяется окраска тела, что должно напугать врага. Наступает

общее «состояние готовности». В конечном счете действие адреналина сводится именно к тому, чтобы подготовить животное к активным действиям — нападению или бегству.

Норадреналин во многих тканях противодействует этим эффектам. Так как он содержится главным образом в симпатической нервной системе, было высказано предположение, что нервная система в какой-то степени способна блокировать действие адреналина.

Судя по результатам экспериментов, в которых норадреналином и адреналином воздействовали на различные ткани in vitro, действие норадреналина осуществляется через рецепторы разного типа. Общепризнано, что всякий гормон вызывает свой специфический эффект, взаимодействуя с рецептором. Однако в зависимости от типа ткани-мишени и определенных условий норадреналин может оказывать различное действие, например вызывать либо расширение, либо, наоборот, сужение кровеносных сосудов. Была высказана мысль, что активация одной группы рецепторов приводит к расширению сосудов, а другой группы — к их сужению. Эти рецепторы получили название α- и β-рецепторов. В приведенном здесь примере активация α- рецепторов вызывает, как правило, сужение сосудов, а активация β-рецепторов — их расширение.

В последние годы картина еще больше усложнилась, так как было установлено, что существуют разные виды α- и β-рецепторов. Например, идентифицированы рецепторы α_1, α_2, β_1 и β_2; вполне возможно, что есть и другие виды рецепторов. О функциональном значении этих групп рецепторов мало что известно, но создается впечатление, что каждая ткань имеет свой собственный набор рецепторов. Суммарный ответ ткани будет зависеть от относительного числа рецепторов каждой группы. Возможно также, что в низких концентрациях норадреналин активирует, например, α_1-рецепторы, а в более высокой концентрации блокирует их и активирует α_2-рецепторы. У нас нет пока ясного представления о взаимодействии рецепторов; однако кажется заманчивой мысль, что изменение популяции рецепторов в критические моменты развития (например, во время беременности) позволит объяснить, каким образом норадреналин может давать различные эффекты на разных стадиях жизни животного. Изучение рецепторов — быстро развивающаяся область исследований, и можно не сомневаться, что в ближайшее десятилетие некоторые загадки взаимодействия между рецепторами будут разрешены.

5.4. Резюме

Надпочечник — сложная железа, состоящая из центрального мозгового вещества, окруженного корой. Кора вырабатывает стероидные гормоны и необходима для жизни животного. Глюко-

кортикоиды регулируют обмен глюкозы и обеспечивают реакцию животного на «стресс», а также влияют на водный баланс и белковый обмен. Кроме того, в ряде случаев они оказывают, по-видимому, пермиссивное действие. Альдостерон — минералокортикоид, необходимый для регуляции баланса натрия. Мозговое вещество надпочечников секретирует катехоламины — норадреналин и адреналин, причем последний является важным гормоном, циркулирующим в крови. Адреналин необходим для быстрого ответа на «стресс» и подготовки к борьбе или бегству. Норадреналин служит в основном нейромедиатором, и особенности его действия объясняют участием ряда различных специфических рецепторов.

6. Эндокринология размножения: мужская половая система

Даже такие примитивные организмы, как бактерии и одноклеточные простейшие, обладают некоторой степенью дифференциации и подразделяются на две формы, которые время от времени сближаются, чтобы обменяться генетическим материалом. Различия между двумя формами могут быть очень небольшими (как, например, в случае плюс- и минус-клеток бактерий, которые кажутся идентичными) или же совершенно очевидными. Чрезвычайно яркий пример полового диморфизма — различия между трутнями и пчелиной маткой. У млекопитающих половой диморфизм может быть выражен менее резко, но в большинстве случаев имеет то же назначение: благодаря ему особи разного пола узнают друг друга и соединяются, чтобы создать новую комбинацию генетического материала и успешно произвести потомство.

Физиология половой системы — обширная область, и здесь мы можем остановиться только на главных вопросах, *непосредственно* связанных с эндокринологией. У большинства животных можно выделить несколько этапов, образующих цикл перехода от одного поколения к другому: развитие мужских и женских особей до полового созревания, гаметогенез (образование яйцеклеток и спермиев), выход гамет из половых желез, оплодотворение и, наконец, развитие потомства. У человека в этих этапах принимают участие не менее дюжины различных гормонов, а в процессе развития, кроме того, участвуют и все другие гормоны, регулирующие обмен веществ, иммунитет и рост.

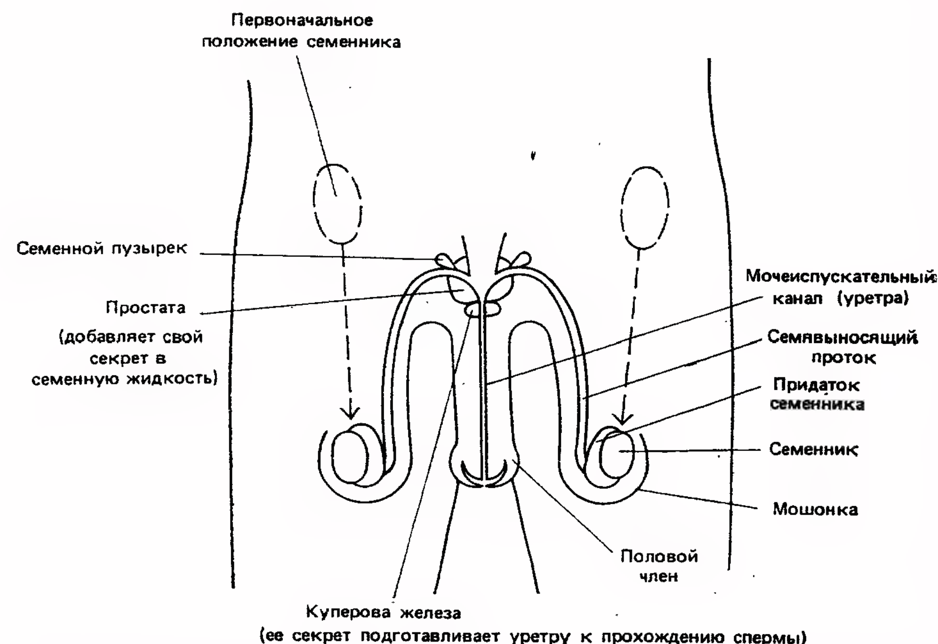


Рис. 6.1. Мужская половая система. (Мошонка представлена разделенной на две половины.)

6.1. Семенники

У млекопитающих главным признаком самца является наличие семенников. Семенник — парный орган, который находится не в полости тела, а подвешен в мешочке, называемом мошонкой (рис. 6.1), так как для сперматогенеза нужна температура не выше 35°С. Это на 2° ниже температуры тела, что очень важно для нормального развития спермиев. У большинства млекопитающих семенники спускаются в мошонку во время внутриутробного развития, и у человека это происходит под влиянием гормона, называемого хорионическим гонадотропином и образующегося в материнской плаценте.

Каждый семенник состоит из множества извитых семенных канальцев и расположенных между ними клеток Лейдига. В период полового созревания (у человека к 12—14 годам) в интерстициальных клетках Лейдига под действием лютеинизирующего гормона (ЛГ) начинает синтезироваться тестостерон. Тестостерон (один из андрогенов — мужских половых стероидов) вызывает развитие вторичных половых признаков, таких как огрубение голоса, мужской тип распределения волос на теле, мужская физическая конституция с более широкими плечами и т. д. Тестостерон необходим также для образования семенной жидкости.

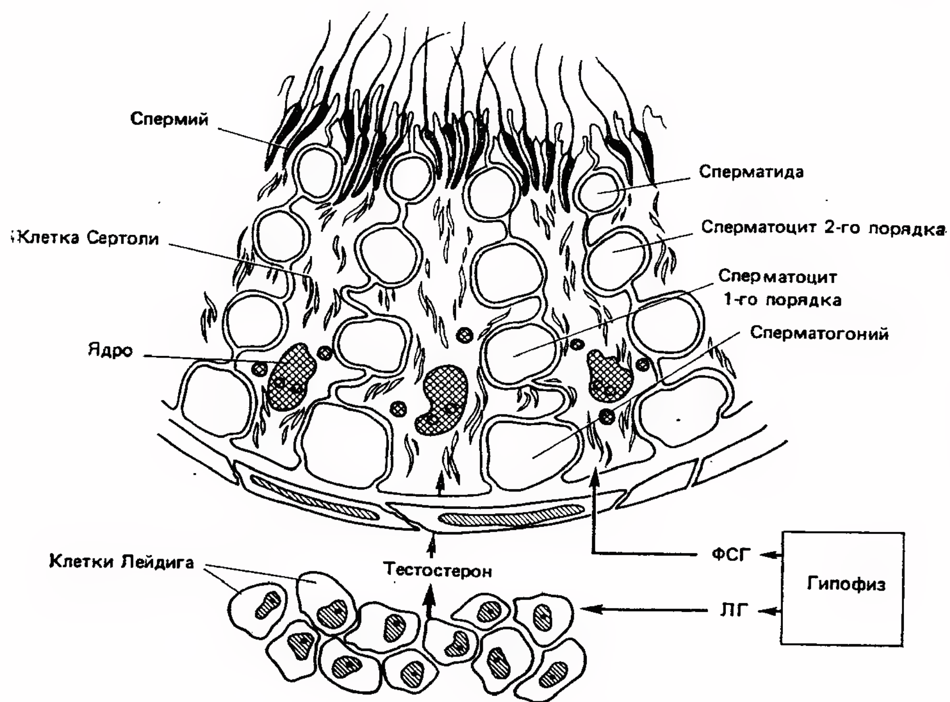


Рис. 6.2. Поперечный разрез участка семенного канальца, иллюстрирующий этапы сперматогенеза.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) вызывает рост семенных канальцев и индуцирует сперматогенез. В зачатковом эпителии образуются сперматогонии, которые развиваются в сперматоциты 1-го порядка. На этой стадии под прямым влиянием ФСГ происходит мейотическое деление, при котором каждый сперматоцит 1-го порядка делится на два сперматоцита 2-го порядка, а из них образуются четыре сперматиды. Затем у сперматид образуются хвосты, и они превращаются в четыре спермия (сперматозоида). На завершающей стадии развития спермии получают питание от клеток Сертоли, находящихся в семенных канальцах (рис. 6.2).

Было высказано предположение, что в клетках Сертоли под влиянием ФСГ образуется гормон местного действия, участвующий в поддержании сперматогенеза. Данные в пользу этого пока не вполне убедительны, но совершенно очевидно, что для завершения сперматогенеза и эффективного выведения спермы необходимы ФСГ и ЛГ. Вспомогательную роль в сперматогенезе могут играть и эстрогены, секретируемые в небольших количествах семенниками и корой надпочечников.

6.2. Тестостерон

Тестостерон играет роль не только в репродуктивной функции — он оказывает также анаболическое действие, т. е. стимулирует синтез белка. Именно благодаря этому мужчины обладают по сравнению с женщинами большей массой мышечной ткани и более тяжелым скелетом. Кроме того, тестостерон может усиливать образование эритроцитов под действием эритропоэтина (см. гл. 11), чем объясняется большее количество эритроцитов в крови у мужчин.

Андрогенная активность тестостерона обеспечивает рост и функцию акцессорных органов репродуктивной системы — полового члена, мошонки, простаты и семенных пузырьков. Как уже отмечалось, тестостерон усиливает рост волос, под его влиянием растет борода и формируется мужской тип обволосения на груди, животе, лобке и в подмышечных впадинах; им определяется также мужской тип облысения. Количество волос у каждого индивидуума определяется генетическими (в том числе этническими) факторами, и тестостерон действует в рамках этих врожденных особенностей. Тестостерон повышает также потоотделение, поэтому у мужчин наблюдается обычно большая склонность к образованию прыщей, чем у женщин.

Другие «типичные» мужские признаки, а именно низкий голос, бóльшая мышечная масса, агрессивное поведение и сильно выраженное либидо (половое влечение), тоже определяются тестостероном. Наклонность к агрессивному поведению, по-видимому, связана с воздействием тестостерона на гипоталамус.

Поскольку тестостерон, будучи стероидом, осуществляет свои функции, стимулируя синтез белков, его действие бывает относительно медленным, но нередко продолжительным. В плазме крови тестостерон связан с особым белком, присоединяющим половые гормоны, что удлиняет его период полураспада до нескольких часов.

6.3. Резюме

Половая функция самцов находится под влиянием трех основных гормонов. ФСГ и ЛГ способствуют развитию семенников, стимулируют и поддерживают сперматогенез. В интерстициальных клетках семенников (клетках Лейдига) под действием ЛГ образуется тестостерон, который определяет развитие вторичных мужских половых признаков, в том числе характерные особенности волосяного покрова и низкий голос. Половое влечение у мужчин тоже, вероятно, контролируется тестостероном.

7. Эндокринология размножения: женская половая система

В процессе эволюции роль матери в выращивании потомства постепенно возрастает. У рыб и амфибий оплодотворение происходит вне организма матери и развитие потомства протекает более или менее независимо от родителей. У рептилий и птиц происходит спаривание, и оплодотворение совершается в организме матери. Самка откладывает оплодотворенные яйца, развитие которых происходит вне материнского организма. У многих рептилий родители не играют после этого никакой «родительской» роли, но у большинства птиц они уже заботятся о потомстве. Наконец, у млекопитающих и оплодотворение, и развитие оплодотворенной яйцеклетки происходит в организме матери, а у плацентарных (т. е. у большинства ныне живущих млекопитающих) детеныш рождается достаточно развитым. У «высших» млекопитающих мать и отец нередко заботятся о потомках вплоть до их полового созревания.

Хотя столь краткий обзор основного направления эволюции не позволяет рассмотреть ряд важных исключений и множество поразительных особенностей, свойственных отдельным формам, он показывает, какого высокого развития достигла репродуктивная система самки и ее поведение. В нормальном половом цикле самки участвует целый ряд гормонов; по скромным подсчетам, в физиологии женской половой системы определенную роль играют не менее 10 агентов этого рода. Кроме того, половые гормоны каким-то образом видоизменяют действие большинства других гормонов.

Так же как и у самцов, у самок млекопитающих можно четко выделить ряд последовательных процессов, связанных с размножением. После полового созревания происходит гаметогенез. Затем гаметы (яйцеклетки) выходят из яичника и подвергаются оплодотворению. Дальнейшее развитие оплодотворенных яйцеклеток происходит в матке — органе, специально предназначенном для этой функции. Внутриутробное и последующее длительное постнатальное развитие потомков в конце концов приводит к их общему и половому созреванию.

7.1. Яичник

Женскими гонадами являются яичники. Наличие двух яичников (рис. 7.1) — первичный женский половой признак. У самок млекопитающих к моменту рождения в яичниках уже содержатся все оогонии, из которых позднее будут развиваться яйцеклетки. У женщин число оогониев составляет около 200 000. Оогонии находятся в состоянии покоя, пока на них не подействует фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), секреция которого начина-

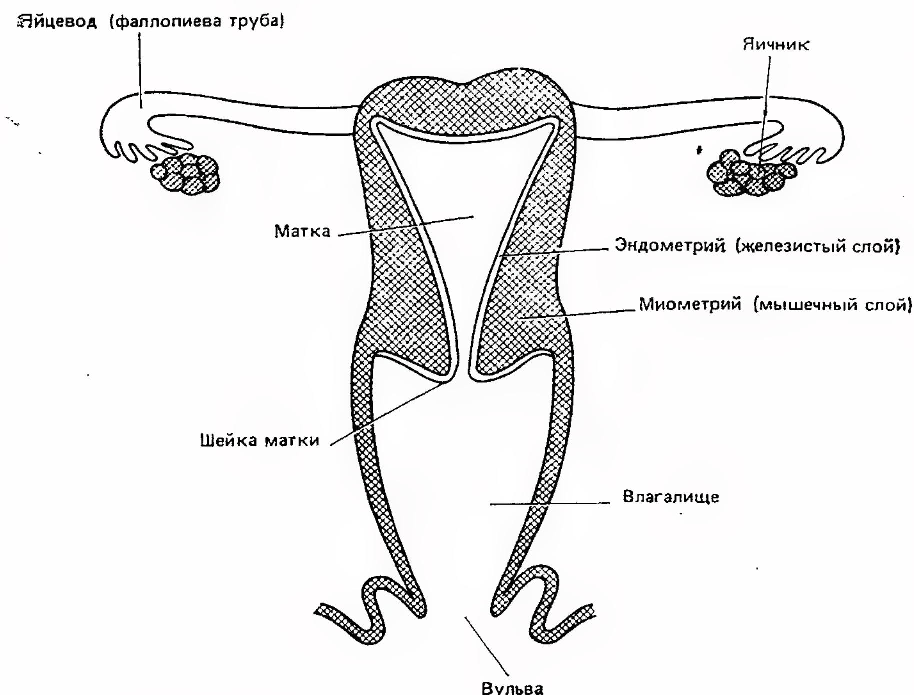


Рис. 7.1. Женская половая система.

ется после завершения полового созревания. У человека созревание яйцеклетки продолжается несколько месяцев, и каждый месяц начинается развитие новых групп оогониев. Многие оогонии так и не достигают зрелости, поскольку, находясь долгие годы в заторможенном состоянии, они подвергаются дегенерации. В среднем за весь репродуктивный период жизни женщины образуется всего 200 — 400 зрелых яйцеклеток; обычно каждый месяц созревает по одной яйцеклетке попеременно в каждом яичнике. У многоплодных видов, т. е. у тех, у которых одновременно рождается несколько детенышей, в обоих яичниках созревает приблизительно равное число яйцеклеток в каждом половом цикле.

Для процесса оогенеза, т. е. превращения оогония в ооцит первого порядка, в первичный фолликул и, наконец, в граафов пузырек (рис. 7.2), требуется ФСГ. Когда в граафовом пузырьке образуется theca interna, она начинает продуцировать эстрогены. Эстрогены в свою очередь подавляют секрецию ФСГ гипофизом, что приводит к снижению секреции самих эстрогенов. Овуляция индуцируется многими факторами. К числу этих факторов относится кратковременное повышение и последующее

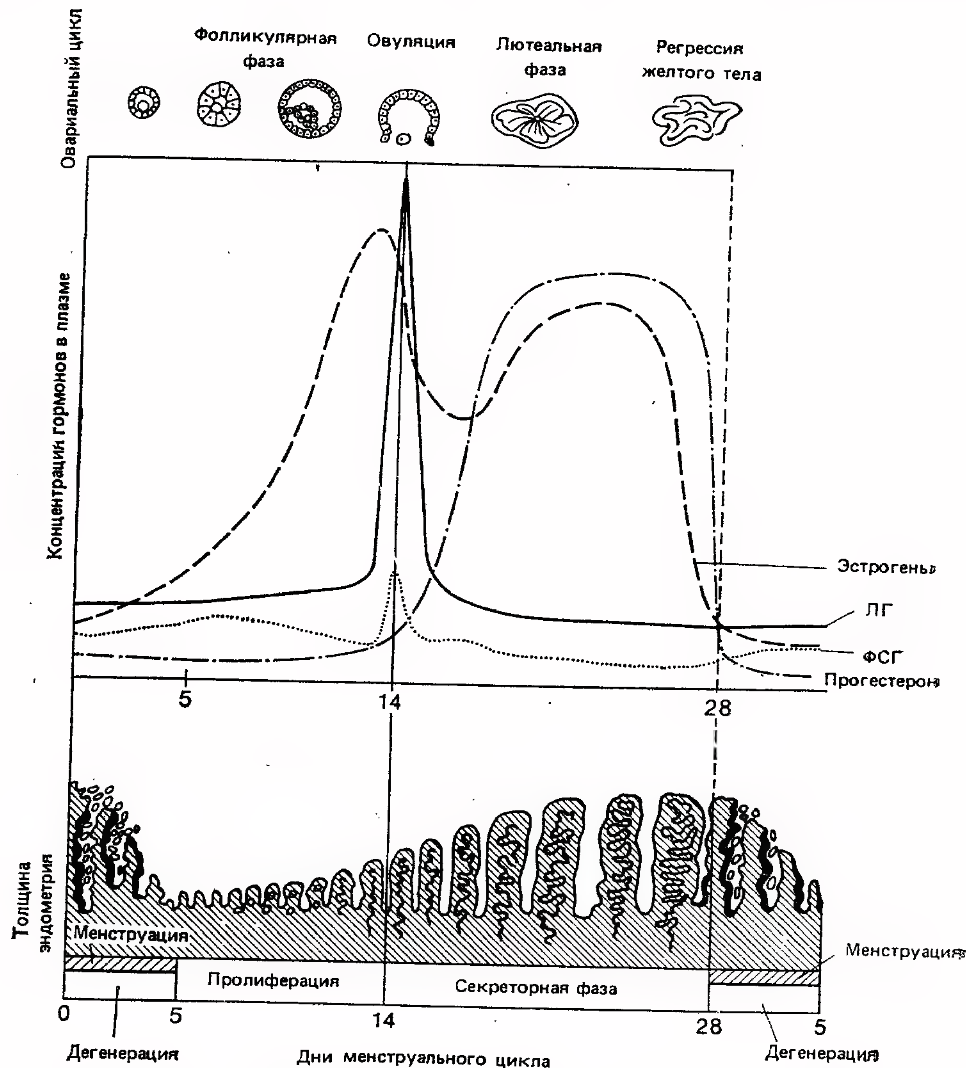


Рис. 7.2. Гормональные изменения и параллельные изменения в эндометрии у женщины на протяжении менструального цикла.

снижение секреции эстрогенов, которое приводит к высвобождению ФСГ. Важную роль играет и внезапный выброс ЛГ, носящий, вероятно, пульсирующий характер. Полагают, что в процессе овуляции участвуют также простагландины.

Непосредственно перед овуляцией ооцит 1-го порядка претерпевает первое деление мейоза, и из яичника выходит ооцит

2-го порядка. Вскоре после этого происходит второе деление мейоза, и яйцо поступает в яйцевод (фаллопиеву трубу), по которому благодаря активности его ресничек продвигается в матку.

Остатки фолликула заполняют его внутреннюю полость и образуют желтое тело. Это плотная масса клеток, секретирующих прогестерон и эстрогены, необходимые для поддержания эндометрия в таком состоянии, при котором может развиваться беременность. У человека наличие желтого тела в яичнике абсолютно необходимо для сохранения беременности на ранних сроках.

7.2. Матка

Женская матка имеет длину всего лишь 7,5 см и состоит из наружного слоя, образованного гладкой мускулатурой и называемого миометрием, и внутреннего железистого слоя — эндометрия (см. рис. 7.1). Назначение матки состоит в том, чтобы принимать оплодотворенное яйцо и создавать условия для его развития.

В матке женщины эндометрий подвергается под влиянием эстрогенов и прогестерона циклическим изменениям (рис. 7.2). Менструальный цикл начинается с периода менструации, которая связана с отторжением эндометрия и частичной реутилизацией его материала. На 5-й день в результате усиленной секреции эстрогенов клетками theca interna развивающегося фолликула эндометрий регенерирует и вновь приобретает свою нормальную структуру. Образовавшееся после овуляции желтое тело выделяет эстрогены и прогестерон, и под их влиянием начинается пролиферация эндометрия. В этот период в эндометрии развивается густая сеть сосудов, и в таком состоянии он готов к приему оплодотворенной яйцеклетки. Есть указания на то, что в этой так называемой лютеальной фазе менструального цикла участвует и пролактин.

Оплодотворение происходит в фаллопиевой трубе (яйцеводе), и через 4—5 дней яйцо поступает в матку. В это время матка уже готова к приему развивающегося яйца, из которого уже образовался многоклеточный пузырек, называемый бластоцистой. Если же оплодтворения не произошло, желтое тело регрессирует, а эндометрий из-за отсутствия достаточных количеств эстрогенов и прогестерона подвергается дегенерации. Сжатие спиральных артерий приводит к разрушению эндометрия и его отторжению. При отторжении теряется не весь эндометрий — значительная часть его реутилизируется, так как организм не может позволить себе терять ценный питательный материал. На рис. 7.2 показаны те изменения, которые одновременно происходят в матке и яичниках.

7.3. Беременность

Возможность наступления беременности обеспечивается целым рядом эндокринных изменений, начиная с воздействия эстрогенов на слизистую шейки матки, в результате которого внутрь могут проникнуть лишь наиболее жизнеспособные спермии, и кончая циклическими изменениями эндометрия, создающими в матке идеальные условия для развития эмбриона. Прогестерон и эстрогены контролируют сокращение яйцеводов, помогающие продвижению оплодотворенного яйца в матку. Развивающаяся бластоциста внедряется в слизистую матки (этот процесс носит название нидации или имплантации), и после этого часть бластоцисты, называемая трофобластом, вместе с прилегающим участком эндометрия образует плаценту. Установлено, что для имплантации необходимы прогестерон и эстрогены; кроме того, в этом процессе, возможно, участвуют также тироксин (T_4) и релаксин (см. ниже).

Одна из оболочек плаценты — хорион — вырабатывает по меньшей мере два полипептидных гормона. Один из этих гормонов — хорионический гонадотропин (ХГТ) — поддерживает существование и функциональную активность желтого тела. Второй гормон — плацентарный лактоген, — являясь наряду с ХГТ лютеотропным фактором, берет на себя роль ЛГ и ФСГ в поддержании ранней беременности. У некоторых животных продолжительность существования желтого тела регулируется лютеолизином, который образуется в матке и, вероятно, идентичен простагландину $F_{2\alpha}$. Однако у человека роль этого простагландина в процессе лютеолиза еще не доказана. В иммунологическом плане беременность — трудный период, поскольку в матке присутствует «чужеродное тело», обладающее рядом генетических компонентов отца. Возможно, что в подавлении иммунной реакции какую-то роль играет плацентарный лактоген, который таким образом способствует сохранению беременности.

Относительная роль плаценты и яичников в поддержании беременности у разных видов различна. У человека уже к началу второй трети беременности плацента полностью берет на себя эту задачу и способна продуцировать достаточные количества гонадотропинов, лактогена, прогестерона и эстрогенов. Прогестерон поддерживает миометрий в состоянии покоя, тогда как эстрогены противодействуют этому эффекту. В конце беременности секреция прогестерона снижается и начинаются регулярные сокращения матки. Под действием половых гормонов и физического растяжения, вызываемого плодом, миометрий теперь сильно утолщен и в таком состоянии обладает достаточной мощностью для изгнания плода.

7.4. Роды

В последние 10—15 лет было проведено немало работ по выяснению факторов, участвующих в процессе родов. Теперь уже ясно, что таких факторов довольно много. Отсутствие одного или нескольких из них может компенсироваться другими факторами, и в конечном итоге роды протекают относительно благополучно. Пусковым фактором, индуцирующим роды, является, по-видимому, развитие у плода нервной системы, а вместе с ней и гипофиза. Аденогипофиз под влиянием гипоталамуса начинает секретировать АКТГ, который воздействует на надпочечники плода, стимулируя образование в них гидрокортизона. Гидрокортизон необходим для развития легких плода, чем объясняется затрудненность дыхания, часто наблюдаемая у недоношенных младенцев. С током крови гидрокортизон поступает в плаценту, снижает в ней секрецию прогестерона и повышает секрецию эстрогенов. Матка начинает вырабатывать простагландин $F_{2\alpha}$, который оказывает лютеолитическое действие на яичники у тех видов животных, у которых яичники играют важную роль в секреции половых гормонов во время беременности.

В условиях высокой концентрации эстрогенов и низкой концентрации прогестерона простагландин $F_{2\alpha}$ может усиливать сокращения матки. Секреция этого простагландина имеет, вероятно, периодический характер, и этим, возможно, отчасти определяется регулярность сокращений матки. Благодаря сокращениям миометрия плод оттесняется в сторону шейки матки, и его давление на шейку вызывает рефлекс Фергюссена (см. гл. 2), приводящий к выбросу окситоцина. Таким образом включается механизм положительной обратной связи.

Давление плода на шейку матки и сдвиг соотношения эстрогенов и прогестерона приводят, по-видимому, к выбросу еще одного гормона — релаксина. Это пептидный гормон, образующийся в яичниках. Релаксин, возможно, играет определенную роль в поддержании сократительной активности матки, а у некоторых видов животных способствует расслаблению (релаксации) тканей, образующих родовые пути, откуда и происходит его название.

Однажды начавшись, действие всех этих механизмов положительной обратной связи самовозобновляется до тех пор, пока не произойдет изгнание плода. После этого матка постепенно возвращается в состояние относительного покоя, а плацента отделяется и выходит. Эстрогены повышают свертываемость крови, что предотвращает избыточную потерю крови при родах.

7.5. Лактация

Важнейшие гормоны, содержащиеся в крови во время беременности, — прогестерон и эстрогены — вместе с пролактином,

глюкокортикоидами, плацентарным лактогеном, тироксином и инсулином стимулируют развитие молочных желез. Благодаря этой подготовке вскоре после родов молочные железы начинают активно продуцировать молоко, а окситоцин обеспечивает его активное выведение (см. гл. 2). Пролактин может также способствовать подавлению очередной овуляции до тех пор, пока не окончится лактация, поскольку более целесообразно, чтобы энергетические ресурсы матери использовались для вскармливания потомства, уже прошедшего через все сложности внутриутробного развития и родов, а не для новой беременности.

7.6. Резюме

В связи с репродуктивной функцией, особенно во время беременности, секреция и действие большинства гормонов, имеющихся в организме, подвергаются определенным изменениям. Гонадотропины подготавливают организм к половой жизни и индуцируют секрецию эстрогенов и прогестерона. Эти стероиды являются главными гормонами, ответственными за подготовку и сохранение беременности. Плацента тоже участвует в той или иной мере у разных видов в секреции гонадотропинов, лактогенов и стероидных гормонов. В период беременности различные гормоны поддерживают оптимальные условия для развития плода, подготавливают связанный с большим риском акт родов и последующую лактацию. Плод — основной фактор, индуцирующий роды, но ни плод и никакой другой фактор не является, по-видимому, единственно необходимым для «нормального» протекания родов. В родах участвует много факторов, и благодаря многочисленным резервным и вспомогательным механизмам обеспечивается большая вероятность благополучного исхода. Ведь от этого в конце концов зависит будущее вида.

8. Гормоны пищеварительного тракта

Первыми веществами, получившими название гормонов, были два кишечных полипептида — секретин и гастрин. Эти полипептиды были открыты в 1902 и 1905 гг. соответственно, однако и сейчас еще не кончились споры о том, можно ли считать их гормонами. В частности, до сих пор не известно, вырабатывается ли секретин всеми клетками двенадцатиперстной кишки или только одноклеточными железами этого отдела кишечника. К тому же эффекты этих гормонов в известной степени перекрываются, что сильно затрудняет выяснение их функций.

8.1. Гастрин

Гастрин был открыт Эдкинсом (Edkins) в 1905 г., но многие исследователи отрицали его существование, пока оно не было окончательно подтверждено в 1938 г. Гастрин представляет собой олигопептид, состоящий из 17 аминокислотных остатков. Он образуется в слизистой пилорического отдела желудка при ее механическом растяжении и местном воздействии различных компонентов пищи. По кровеносному руслу гастрин проходит небольшое расстояние до фундального отдела желудка и стимулирует образование в нем соляной кислоты. Кроме того, гастрин может стимулировать секрецию поджелудочной железы, что, возможно, объясняется его структурным сходством с холецистокинин-панкреозимином.

8.2. Секретин

Секретин был открыт Бэйлиссом (Bayliss) и Старлингом (Starling) в 1902 г., и теперь известно, что он представляет собой одноцепочечный полипептид, состоящий из 27 аминокислот и сходный по химической структуре с глюкагоном. Пока не установлено окончательно, в каких клетках образуется секретин, хотя показано, что некоторые (если не все) клетки слизистой двенадцатиперстной кишки способны его синтезировать. Стимулом для образования секретина служит присутствие химуса в двенадцатиперстной кишке. С током крови секретин поступает в поджелудочную железу, где оказывает прямое стимулирующее действие на ацинозные клетки и вызывает выделение панкреатического сока, не влияя при этом на секрецию входящих в его состав ферментов. До некоторой степени секретин усиливает также выделение желчи и кишечного сока. Высвобождение секретина стимулируется промежуточными продуктами пищеварения, соляной кислотой желудка и алкоголем; в поддержании его секреции участвуют также АКТГ и гормон роста, но детально механизм их действия не изучен.

8.3. Холецистокинин-панкреозимин

Присутствие в двенадцатиперстной кишке жиров, жирных кислот, соляной кислоты и пептонов вызывает сокращение желчного пузыря и выведение его содержимого в просвет кишки. В этом эффекте участвует не только нервная система. Слизистая кишечника выделяет гормон холецистокинин, но, так же как и в случае секретина, не установлено точно, в каких клетках он образуется. По-видимому, слизистая верхнего отдела кишечника выделяет еще один гормон — панкреозимин. Этот гормон оказывает действие, комплементарное эффекту секретина, — стимулирует в ацинозных клетках поджелудочной железы секрецию

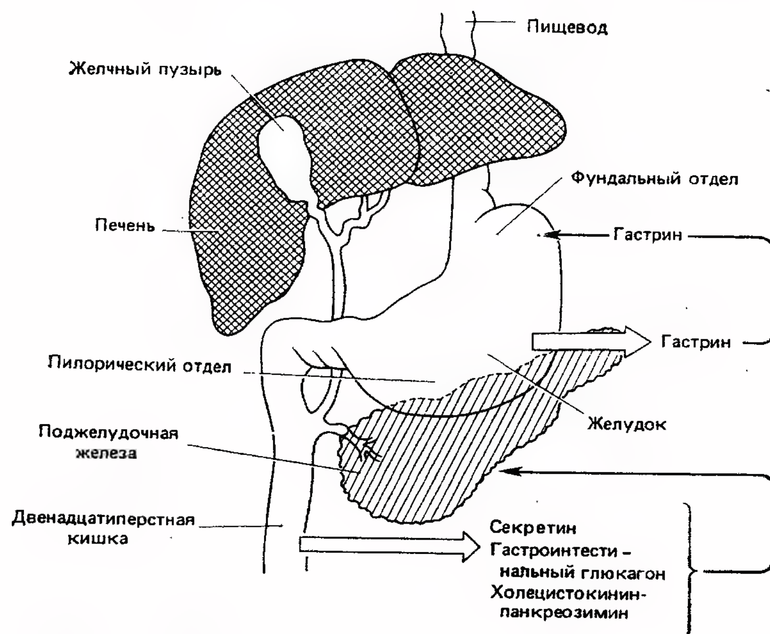


Рис. 8.1. Места образования гормонов пищеварительного тракта.

ферментов и не влияет при этом на объем отделяемого сока. Попытки разделить активность панкреозимина и холецистокинина не привели к успеху, и создается впечатление, что это две стороны действия одного гормона, который называют теперь холецистокинин-панкреозимином. По химическому строению он имеет много общего с гастрином.

8.4. Глюкагон желудочно-кишечного тракта (гастроинтестинальный глюкагон)

Как и в случае секретина, пока не ясно, в каких клетках образуется гастроинтестинальный глюкагон — возможно, что в клетках тощей и двенадцатиперстной кишки (рис. 8.1). Молекулярный вес гастроинтестинального глюкагона в два раза больше, чем у панкреатического глюкагона. Было высказано предположение, что секрецию этого гормона стимулирует находящаяся в пищеварительном тракте глюкоза, а сам он подавляет секрецию панкреатического глюкагона и стимулирует выделение инсулина. Пока об этом гормоне очень мало что известно, и его физиологическая роль требует дальнейшего изучения.

8.5. Резюме

Из пищеварительного тракта выделено несколько гормонов, и предполагается существование еще нескольких. Гастрин образуется в пилорическом отделе желудка, высвобождается под действием пищи и механического раздражения и стимулирует секрецию соляной кислоты железами фундального отдела. При поступлении пищи в двенадцатиперстную кишку слизистая кишки выделяет секретин и холецистокинин-панкреозимин, которые стимулируют экзокринную функцию поджелудочной железы: секретин вызывает выделение панкреатического сока, а холецистокинин-панкреозимин — секрецию ферментов. Кроме того, в двенадцатиперстной кишке под действием сахаров может освобождаться гастроинтестинальный глюкагон, который, по-видимому, подавляет секрецию панкреатического глюкагона и стимулирует секрецию инсулина. Указанные взаимоотношения схематически представлены на рис. 8.1.

9. Эндокринная функция поджелудочной железы и сахарный диабет

Сахарный диабет как заболевание, при котором в большом количестве выделяется сладкая на вкус моча, был впервые описан 3500 лет назад. В 1562 г. этому заболеванию было дано название «диабет», но с тех пор прошло больше столетия, прежде чем было показано, что сладкий привкус мочи связан с присутствием в ней сахара. При этом впервые была установлена разница между сахарным и несахарным диабетом, при котором моча не имеет вкуса (см. гл. 2). Еще 200 лет спустя выяснилось, что находимый в моче сахар представляет собой глюкозу, а Клод Бернар обнаружил резко повышенную концентрацию глюкозы в крови больных диабетом.

В конце XIX века Лангерганс (Langerhans) описал небольшие скопления клеток (островки Лангерганса) в поджелудочной железе. Он обратил внимание на то, что эти островки клеток обильно снабжены кровеносными сосудами, но в отличие от ацинусов, выделяющих пищеварительные ферменты, не связаны с выводным протоком железы. Позже фон Меринг (von Mering) и Минковский (Minkowski) показали, что полное удаление поджелудочной железы вызывает симптомы сахарного диабета. А в 1920 г. Бантинг (Banting) и Бест (Best) получили Нобелевскую премию за приготовление экстрактов поджелудочной железы, которые могли снимать некоторые симптомы болезни.

В дальнейшем действующий фактор этих экстрактов — инсулин — был выделен в кристаллическом виде; это был также первый природный полипептид, который удалось получить синтетическим путем. В настоящее время инсулин общедоступен и широко применяется для лечения сахарного диабета.

9.1. Эндокринный отдел поджелудочной железы: анатомия и гистология

Поджелудочная железа расположена между двенадцатиперстной кишкой и печенью. Она является железой с двойной секрецией — внешней и внутренней. Экзокринный отдел, составляющий 98% всей массы железы, выделяет панкреатический сок, который через выводной проток изливается в двенадцатиперстную кишку. Между экзокринными ацинозными клетками разбросаны скопления клеток, называемые островками Лангерганса (рис. 9.1). У человека насчитывают до 2 млн. островков различной величины — от 20 до 200 мкм в поперечнике. Внутри островков клетки расположены в виде неправильной формы цепочек или пучков, разделенных многочисленными капиллярами, переходящими в синусоиды. Как экзокринный, так и эндокринный отделы поджелудочной железы обильно снабжены нервными окончаниями.

Островки Лангерганса состоят из клеток трех типов — альфа-, бета- и дельта-клеток. Альфа-клетки секретируют глюкагон и чаще расположены по периферии островков. Более многочисленные бета-клетки вырабатывают инсулин, а в дельта-клетках, вероятно, образуется соматостатин, который, по всей видимости, идентичен соматостатину гипоталамуса (рис. 9.1). Все три гормона — полипептиды, их очень трудно экстрагировать из поджелудочной железы из-за загрязнения экстрактов протеолитическими ферментами ее пищеварительного сока. По этой же причине трудно выделять панкреатические островки для опытов in vitro.

9.2. Инсулин

Химическая структура инсулина была расшифрована группой Сэнгера (Sanger) в 1945—1955 гг., а в 1963 г. инсулин был получен синтетическим путем. Структура инсулина у разных видов животных сходна, но не идентична. Лангерганс обнаружил у низших позвоночных фолликулы, состоящие из клеток, которые, как позже выяснилось, синтезируют инсулин. Инсулин образуется также у некоторых морских звезд. Таким образом, очевидно, что он широко распространен в природе.

Синтезируется инсулин в виде одноцепочечной молекулы проинсулина, состоящей из 84 аминокислотных остатков. Под действием ферментов молекула проинсулина расщепляется с образованием А-цепи, состоящей примерно из 21 аминокислоты, и

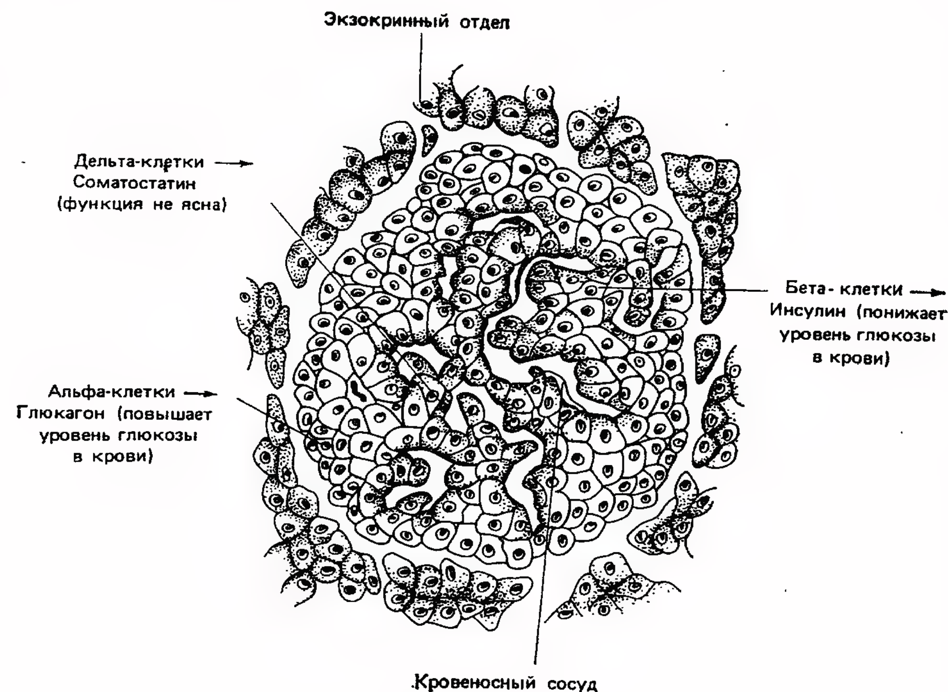


Рис. 9.1. Островки Лангерганса и их гормоны.

В-цепи, в которой около 30 аминокислот (точное число их может быть у разных животных различным). Цепи связаны между собой дисульфидными мостиками (рис. 9.2). Выяснение видовых различий в аминокислотных последовательностях полипептидных гормонов позволяет в известной мере понять, какие участки молекулы необходимы для биологической активности.

В плазме крови большая часть инсулина связана с белками-носителями. Период полураспада инсулина составляет 10—15 мин. Через воротную вену печени инсулин попадает в печень, где половина его разрушается. В тканях-мишенях инсулин прочно связывается с клетками, и это является необходимым условием его действия.

Инсулин непосредственно стимулирует систему, транспортирующую глюкозу через клеточную мембрану при участии переносчика, главным образом в мышечных клетках. Кроме того, инсулин тормозит избыточное расщепление гликогена (гликогенолиз) в печени и мышцах. Таким образом, он вызывает гипогликемический эффект, т. е. снижает уровень глюкозы в крови. Не следует, однако, думать, что инсулин влияет только на углеводный обмен. Он стимулирует также липогенез, ускоряя погло-

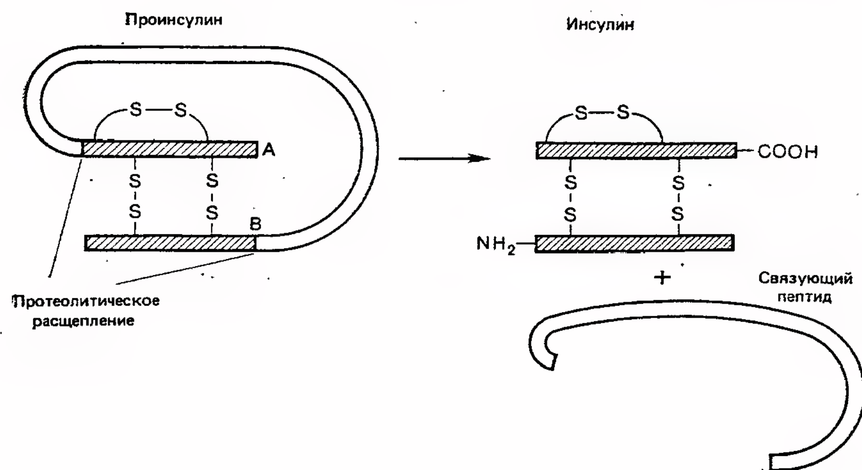


Рис. 9.2. Схематическое изображение структуры инсулина.

щение и утилизацию глюкозы жировой тканью, и подавляет липолиз. На поглощение жирных кислот инсулин не влияет, так как эти молекулы свободно проходят через мембраны. В то же время инсулин способствует проникновению в клетки аминокислот и стимулирует синтез белка. Таким образом, конечный эффект инсулина сводится к запасанию питательных веществ. Главным стимулом для секреции инсулина служит повышение концентрации глюкозы в крови, хотя такое же влияние оказывают и аминокислоты.

9.3. Глюкагон

Глюкагон — одноцепочечный полипептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков. По химическому строению он отличается от инсулина. Секретируется глюкагон бета-клетками островков Лангерганса; период полураспада в крови составляет около 10 минут.

Глюкагон главным образом повышает концентрацию глюкозы в крови. Этот эффект достигается путем усиления распада гликогена в печени, в результате которого уровень глюкозы в крови возрастает уже через 1—2 минуты. Кроме того, глюкагон стимулирует в печени глюконеогенез. Этот процесс, как можно догадаться по его названию, состоит в образовании новых молекул глюкозы из белков, аминокислот и пировиноградной кислоты; он протекает относительно медленно и приводит к увеличению концентрации глюкозы не раньше, чем через 30 мин после активации глюкагоном.

Помимо действия на углеводный обмен глюкагон стимулирует также липолиз в жировой ткани, ведущий к освобождению жирных кислот. Жирные кислоты поступают в печень и мышцы, где используются в качестве энергетического материала. Таким образом, глюкагон обеспечивает снабжение глюкозой тех органов, которым она абсолютно необходима, в первую очередь мозга, а также снабжение другим энергетическим материалом — жирными кислотами — тканей, которые могут обходиться без глюкозы. Наконец, в высоких концентрациях глюкагон стимулирует расщепление белков, вероятно высвобождая таким образом аминокислоты для глюконеогенеза в тех случаях, когда это абсолютно необходимо.

В целом эффект глюкагона противоположен эффекту инсулина, хотя есть процессы, на которые воздействует лишь какой-то один из этих гормонов. Так, например, глюкагон не оказывает никакого влияния на поглощение клетками глюкозы. Содержание двух гормонов в норме хорошо сбалансировано, благодаря чему возможна быстрая и очень тонкая регуляция метаболизма. Кажется вероятным, что глюкагон мягко стимулирует секрецию инсулина, обеспечивая постоянный основной уровень его в крови и предотвращая таким образом развитие сахарного диабета.

В двенадцатиперстной и тонкой кишке образуется гастроинтестинальный глюкагон, совершенно отличный от панкреатического глюкагона. Есть предположение, что присутствие глюкозы в пищеварительном тракте вызывает выброс гастроинтестинального глюкагона. Последний поступает с кровью в бета-клетки поджелудочной железы и стимулирует секрецию инсулина. Таким образом, в тот момент, когда глюкоза поступает в кровь, в ней уже имеется инсулин, обеспечивающий ее депонирование.

Секреция панкреатического глюкагона регулируется уровнем глюкозы и, возможно, жирных кислот в крови. Гастроинтестинальный глюкагон может подавлять секрецию панкреатического глюкагона. В то же время другой гормон желудочно-кишечного тракта—холецистокинин-панкреозимин, выделение которого стимулируется присутствием в пищеварительном тракте аминокислот, напротив, может усиливать секрецию панкреатического глюкагона.

9.4. Сахарный диабет

В конечном счете роль инсулина и глюкагона сводится к поддержанию баланса между запасанием питательных веществ и их освобождением по мере надобности. Недостаточная секреция инсулина бета-клетками поджелудочной железы приводит к развитию сахарного диабета — заболевания, для которого характерно присутствие глюкозы в моче. Дефект может быть наследственным и проявляться в возрасте до 30 лет, но может развиваться и в более позднем возрасте в связи с прогрессирующей

недостаточностью бета-клеток. Хотя первопричиной сахарного диабета является дефект бета-клеток или в некоторых случаях резистентность тканей к действию инсулина, заболевание сопровождается обширным поражением сосудов, и пока еще не доказано, что лечение диабета инсулином может снимать эти вторичные явления. От вторичных проявлений диабета страдает и умирает значительно больше людей, чем от прямых последствий инсулиновой недостаточности.

В норме концентрация глюкозы в крови человека относительно постоянна и составляет около 80 мг на 100 мл (4,5 ммоль/л), т. е. у каждого из нас в крови содержится примерно чайная ложка сахара, доступного для немедленного использования. При диабете инсулин либо совсем отсутствует, либо его очень мало; иногда бета-клетки слишком медленно отвечают на стимулирующее воздействие глюкозы. В результате, когда мы получаем сахар с пищей, концентрация глюкозы в крови повышается, так как нет достаточного количества инсулина, чтобы обеспечить ее депонирование. При концентрации глюкозы в крови более 180 мг на 100 мл (10 ммоль/л) ее уровень превышает так называемый почечный порог и глюкоза начинает выводиться с мочой; так возникает известный симптом — появление сахара в моче. Сахарный диабет называют «голодом среди изобилия», поскольку ценная для организма глюкоза выбрасывается зря. Избыточная концентрация сахара в моче приводит к повышению диуреза, поэтому больные диабетом испытывают постоянное чувство жажды. Кроме того, при диабете бывает сильно повышен аппетит. Эти симптомы характерны для тяжелой формы диабета; но бывают разные формы заболевания, от легкой до очень тяжелой, и в зависимости от этого у больного могут быть все или только некоторые из упомянутых симптомов. Мы здесь рассмотрим те изменения, которые наблюдаются при полном отсутствии инсулина; в более слабой степени эти симптомы могут проявляться и при наличии некоторой его секреции.

В отсутствие инсулина глюкоза очень медленно проникает в клетки мышц и печени. Но, поскольку этот гормон необходим для превращения глюкозы в гликоген, запасы гликогена быстро истощаются. Это было бы не слишком большой бедой, так как в пище обычно содержится достаточное количество жиров — богатых источников энергии. Однако для нормальной работы мозга абсолютно необходима глюкоза. Мозг расходует в день более 400 ккал (1680 кДж), т. е. 20% всей суточной нормы энергии, и в качестве источника этой энергии он использует только глюкозу. К счастью, для поглощения глюкозы нервными клетками инсулин не нужен.

Так как из-за отсутствия инсулина глюкоза теряется с мочой, в качестве источника энергии используется жировая ткань, и в кровь поступают жирные кислоты. Именно усиленный метаболизм жирных кислот приводит в конечном счете к развитию диабетической комы. При диабете обмен жирных кислот нарушен, вследствие чего образуются кетоновые тела; это они придают дыханию больных, страдающих кетозом, характерный запах «гнилых груш». Использование мозгом этого чуждого ему энергетического субстрата может привести к повреждению нервных клеток. К тому же кетоновые тела имеют кислый характер и снижают pH крови, что ведет к угнетению дыхания и повреждению нервной ткани. Помимо этого снижение pH крови при диабете в известной мере тормозит использование глюкозы мышцами. В конечном результате развивается диабетическая кома, которая при отсутствии лечения заканчивается смертью. На ранних стадиях заболевания введение глюкозы может маскировать симптомы болезни до тех пор, пока не разовьются слишком большие нарушения в мозгу.

К счастью, в настоящее время доступен очищенный инсулин. Поскольку это белок, его приходится вводить путем инъекций, а не через рот, так как в пищеварительном тракте он будет расщепляться протеолитическими ферментами. Обычно вводят смесь быстродействующего и пролонгированного препаратов инсулина, что позволяет контролировать обмен глюкозы в течение 8—12 ч. Это означает, что инсулин нужно вводить не менее двух раз в день. Однако не все больные диабетом нуждаются в инъекциях инсулина. Если в какой-то степени секреция инсулина сохранена, то нередко достаточно бывает соблюдать строгую диету или принимать лекарства, стимулирующие бета-клетки.

Мы могли здесь дать лишь очень краткое описание диабета, и многие важные моменты в нем едва затронуты. Только о метаболических нарушениях при этой болезни написано много толстых томов. Но нам удалось все-таки показать, каким образом дефект клеток одного типа — бета-клеток поджелудочной железы — может создать угрозу для жизни всего организма. Знание эндокринологии и обмена веществ позволяет врачам лечить многие миллионы больных (до 2% всего населения), страдающих той или иной формой сахарного диабета.

9.5. Резюме

Поджелудочная железа состоит из двух отделов — эндокринного и экзокринного. Эндокринный отдел составляют 1—2 миллиона островков Лангерганса, вырабатывающих глюкагон (альфа-клетки), инсулин (бета-клетки) и соматостатин (дельта-, или D-клетки). Инсулин способствует поддержанию запасов глюкозы, аминокислот и жирных кислот, а глюкагон оказывает противоположное действие. Благодаря подвижному балансу между этими гормонами сохраняется относительно постоянный уровень глюкозы в крови. При недостаточности бета-клеток развиваются в той или иной степени явления сахарного диабета.

При сахарном диабете глюкоза не может откладываться в запас и теряется с мочой. Мозг вынужден использовать в качестве источника энергии продукты расщепления жирных кислот — кетоновые тела, а накопление кетоновых тел в крови ведет к метаболическому ацидозу и в конечном счете — к коме и смерти. У многих больных можно предотвращать развитие симптомов соответствующей диетой, лекарствами, стимулирующими бета-клетки, или введением инсулина.

10. Гормональная регуляция метаболизма

Некоторые животные, особенно травоядные, проводят за едой значительную часть своей жизни. Другие животные питаются крайне нерегулярно и должны принимать пищу, как только представится возможность. Примером таких животных служат хищники, которым приходится иногда обходиться без пищи по несколько дней и даже недель. Очевидно, что эти животные должны обладать способностью запасать энергию и питательные вещества во время нерегулярных кормежек и затем постепенно расходовать энергетический материал в ожидании того, когда им доведется снова поесть. Отчасти с аналогичной проблемой сталкиваются животные, впадающие в зимнюю спячку.

Человек, будучи всеядным, занимает в известной мере промежуточное положение между типичными травоядными и типичными хищниками. Обычно он принимает пищу несколько раз в день; однако он тоже должен обладать способностью после приема пищи и немедленного использования нужного ее количества откладывать питательные вещества в запас и затем постепенно тратить их по мере надобности в надлежащих участках тела. Именно поэтому такое важное значение имеет регуляция метаболизма. В этой регуляции участвуют по меньшей мере шесть гормонов.

10.1. Место действия гормонов, регулирующих обмен веществ

Метаболизм трех основных групп питательных веществ — углеводов, жиров и белков — находится под гормональным контролем. Однако регуляция обмена каждой из этих групп веществ сосредоточена преимущественно в одном или двух ключевых пунктах.

Поглощение клетками углеводов и активность ферментов, влияющих на их депонирование, регулируются гормонами (рис. 10.1). Инсулин стимулирует поступление глюкозы в клет-

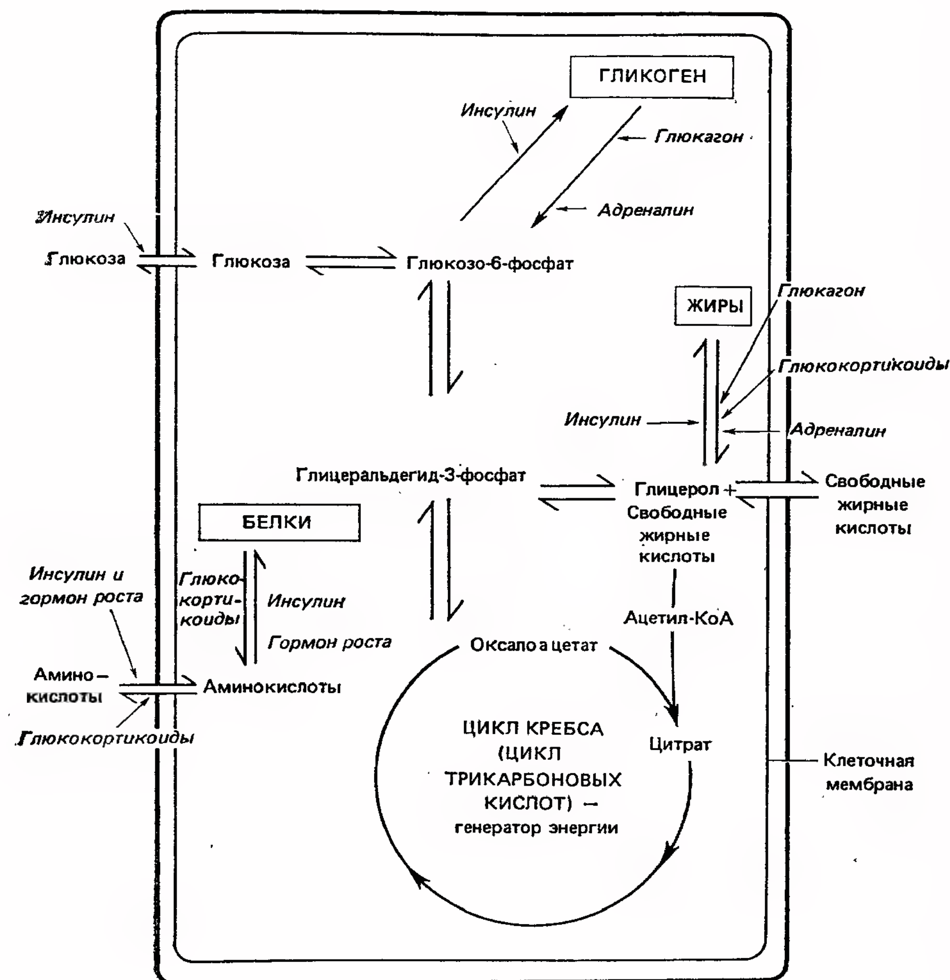


Рис. 10.1. Схема «обобщенной» клетки, где показаны места воздействия гормонов, регулирующих метаболические процессы. Некоторые реакции преобладают в клетках одного типа, некоторые — в клетках других типов.

ки и активирует фермент гликогенсинтетазу, ответственный за превращение глюкозо-6-фосфата в резервный углевод — гликоген. Глюкагон и адреналин противодействуют этому эффекту, повышая активность гликогенфосфорилазы. Влияние этих гормонов на активность гликогенфосфорилазы и гликогенсинтетазы осуществляется через сложную цепь реакций.

Поглощение клетками аминокислот стимулируется гормоном роста и инсулином, а ингибируется глюкокортикоидами, напри-

мер гидрокортизоном (рис. 10.1). Гормон роста совместно с инсулином активирует ряд ферментов, участвующих в синтезе белков, тогда как глюкокортикоиды оказывают противоположное действие.

Жирные кислоты свободно проходят через клеточные мембраны, и гормоны на этот процесс, по-видимому, не влияют. Однако инсулин стимулирует в жировой ткани фермент триглицеридсинтетазу, катализирующий построение жиров из глицерина и свободных жирных кислот (рис. 10.1). Глюкагон, адреналин и глюкокортикоиды, напротив, активируют фермент триглицеридлипазу, который гидролизует жиры с освобождением жирных кислот. Тироксин, по-видимому, усиливает катаболические эффекты многих гормонов.

Гормоны, регулирующие обмен, действуют путем *активации* ключевых ферментов или транспортных механизмов клеточных мембран. Однако длительное воздействие гормона роста или глюкокортикоидов может приводить также к усиленному *синтезу* уже имеющихся ферментов и даже образованию новых их видов.

В этой главе мы кратко рассмотрим некоторые важные метаболические изменения, наблюдаемые у человека, и влияние гормонов на указанные выше звенья обмена. Следует иметь в виду, что это всего лишь беглый обзор, и существует множество книг, позволяющих глубже познакомиться с этой увлекательнейшей проблемой. На рис. 10.1 показаны те ключевые точки, в которых осуществляется регуляция метаболизма в «обобщенной» клетке. Некоторые из указанных реакций преобладают в клетках одного типа (например, обмен гликогена — в печени), тогда как другие процессы протекают главным образом в других тканях (скажем, обмен липидов — в жировой ткани и т. д.). Приведенная общая схема нужна лишь для того, чтобы наглядно представить те точки, в которых действуют гормоны.

10.2. Ранние процессы, связанные с приемом пищи

При нормальном, сбалансированном питании мы получаем углеводы, жиры и белки. В пищеварительном тракте они перевариваются и всасываются в виде продуктов их расщепления — простых сахаров (например, глюкозы), жирных кислот и аминокислот соответственно.

Вскоре после приема пищи уровень глюкозы в крови повышается, а так как обычно мы получаем больше глюкозы, чем требуется в данный момент, то основная ее часть должна быть отложена в запас. Гастроинтестинальный глюкагон и повышение уровня глюкозы в крови вызывают выброс инсулина, а последний усиливает поглощение глюкозы периферическими тканями, а также стимулирует липогенез, в результате чего значительная часть глюкозы откладывается в виде жира. Высокий уровень глюкозы в крови подавляет секрецию гормона роста и, по-видимому, ослабляет влияние адреналина на липолиз. Всосавшиеся в кишечнике свободные жирные кислоты легко проникают в клетки и под действием инсулина, как описано выше, депонируются в виде жиров. Аминокислоты после всасывания должны быть очень быстро использованы для синтеза белка, в противном случае они метаболизируются. Подобно глюкозе, аминокислоты стимулируют освобождение инсулина, а инсулин ускоряет их поглощение тканями и включение в белки. Аминокислоты усиливают также секрецию гормона роста; таким образом, концентрация этого гормона в крови зависит от соотношения компонентов пищи. Гормон роста в сочетании с инсулином стимулирует синтез белка.

10.3. Последующие изменения

Обычно концентрация глюкозы в крови возвращается к исходному уровню примерно через два часа после приема пищи, и к этому времени содержание инсулина в крови снижается, а концентрация гормона роста возрастает. В этот переходный период липолиз еще заторможен, так как триглицеридлипаза очень чувствительна даже к малым количествам инсулина. Синтез белка продолжается.

10.4. Легкое голодание

Вероятно, около 75% нашей жизни проходит в состоянии легкого голодания — именно столько времени останется, если вычесть примерно 2-часовые периоды после приемов пищи. Во время такого легкого голодания концентрация глюкозы и аминокислот в крови медленно снижается, а свободные жирные кислоты постепенно освобождаются из депо. В результате падения уровня глюкозы уменьшается секреция инсулина и усиливается выделение гормона роста, адреналина и глюкагона. Как видно из рис. 10.1, эти сдвиги должны вызывать в печени распад гликогена, компенсирующий снижение уровня глюкозы в крови. Кроме того, будет усиливаться липолиз, который приведет к освобождению жирных кислот. Между тем гормон роста будет поддерживать некоторый синтез белков, пока уровень аминокислот не станет слишком низким.

10.5. Более выраженное голодание

Если следующий прием пищи в ожидаемое время не произойдет, то состояние голодания усилится и описанные выше изменения гликогенолиза и липолиза будут выражены более резко. Запас гликогена в печени у нас невелик и быстро истощается. Гликоген, образовавшийся за счет жирных кислот, тоже может быть мобилизован в виде глюкозы. В конце концов произойдет

ряд изменений, характерных для сахарного диабета, и начнется образование кетоновых тел. Однако больших размеров это явление не примет благодаря присутствию некоторого количества инсулина. При длительном голодании (более 6—8 часов) в результате стресса происходит выброс глюкокортикоидов, а последние, как видно из рис. 10.1, способствуют протеолизу и липолизу. В стимуляции липолиза, вероятно, участвует также тироксин. В таком состоянии голодания благодаря действию гормонов, поддерживающих уровень сахара в крови, глюкоза будет по-прежнему поступать в мозг за счет меньшего снабжения ею мышц. В главе 9 мы отмечали, что глюкоза абсолютно необходима для нормальной работы мозга.

При голодании всегда усиливается аппетит. Как это происходит, пока не ясно, но существует предположение, что определенная роль в этом принадлежит гормону роста. После приема пищи все физиологические сдвиги, вызванные голоданием, быстро исчезают.

10.6. Физическая активность и стресс

При мышечной работе содержание глюкозы и свободных жирных кислот в крови очень скоро падает в результате быстрого их расходования. В течение 10 мин активируется липолиз, и освобождающиеся жирные кислоты могут использоваться мышцами как источник энергии. Эти изменения, вероятно, связаны с выбросом адреналина и снижением концентрации инсулина в крови; возможно, в этом участвует и тироксин, повышающий чувствительность к адреналину.

Такие стрессорные факторы, как холод, страх, травма и т. п., стимулируют нервную систему и вызывают быстрый выброс адреналина. Затем выделяются глюкокортикоиды и гормон роста, которые вызывают освобождение жирных кислот для компенсации энергетических затрат, связанных с «острым стрессом». Кроме того, повышается концентрация тироксина. Совместное действие всех перечисленных гормонов помогает организму справиться с грозящей опасностью.

И при физической нагрузке, и при стрессе катехоламины вызывают гидролиз гликогена и освобождение глюкозы, обеспечивая таким образом мозг необходимым для него энергетическим материалом; это помогает мозгу координировать работу организма для выполнения специфических задач, связанных с мышечной работой или стрессом.

10.7. Резюме

Инсулин играет решающую роль в регуляции изменений, связанных с приемом пищи, а адреналин, вероятно, играет аналогичную роль при физической нагрузке и стрессе. К числу

других гормонов, помогающих запасать и мобилизовать питательные вещества в нужное время и в нужном месте, принадлежат глюкагон, гормон роста, тироксин и глюкокортикоиды. Конечная цель этих изменений состоит в том, чтобы сразу после приема пищи большая часть питательных веществ откладывалась в запас, а затем по мере надобности постепенно высвобождалась. Это позволяет организму поддерживать жизнедеятельность в промежутках между приемами пищи и достаточно быстро получать необходимую энергию, когда нужно справиться со стрессом (например, в случае травмы) или с физической нагрузкой (преследование добычи и т. п.).

11. Остальные железы внутренней секреции и тканевые гормоны

11.1. Тимус

Тимус[1] — небольшая, лишенная выводных протоков железа, размеры которой у разных животных различны. Он находится в области шеи, и у многих видов довольно скоро после рождения подвергается инволюции. У грызунов тимус сохраняется и в зрелом возрасте, и есть данные о том, что он у них функционирует. Если у грызунов удалить тимус вскоре после рождения, у них резко снижается способность к выработке антител в ответ на воздействие антигенов. Однако удаление тимуса у взрослых животных не нарушает их иммунных реакций, хотя число лимфоцитов уменьшается. Дело в том, что в тимусе из стволовых клеток костного мозга образуются Т-лимфоциты, которые мигрируют затем в периферические лимфоидные ткани. Помимо этого в тимусе образуется специфический гормон, который активирует Т-лимфоциты и сообщает им способность взаимодействовать с В-лимфоцитами и побуждать последние к образованию антител. Пока не ясно, какие факторы контролируют работу тимуса и каков механизм действия его гормона, но эта область активно исследуется и можно с уверенностью сказать, что в ближайшем десятилетии будет получено много интереснейших данных.

11.2. Паращитовидные железы и парафолликулярные клетки

На шее у человека расположены обычно четыре небольшие паращитовидные железы. Они были открыты в середине прошло-

[1] Синонимы: вилочковая железа, зобная железа. — *Прим. ред.*

го века. Было показано, что удаление щитовидной железы, а значит, и паращитовидных желез, поскольку они тесно с ней связаны, часто приводит к тетании — патологическому состоянию, при котором нарушена функция мышц из-за недостатка кальция. Впоследствии был выделен в химически чистом виде гормон паращитовидных желез (паратгормон) — полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков. Паратгормон синтезируется в довольно больших для такой маленькой железы количествах, причем образуется он только при надобности и в железе практически не запасается. Период полураспада паратгормона в крови составляет около 20 мин.

В ткани щитовидной железы имеются слабо окрашивающиеся клетки, называемые *парафолликулярными* клетками (см. рис. 4.1). В начале 60-х годов нашего столетия было установлено, что в этих клетках образуется гормон, понижающий концентрацию кальция в крови. Этот гормон получил название тиреокальцитонина или кальцитонина (КТ). Уже через 8 лет после открытия этого гормона был осуществлен его синтез. Кальцитонин — полипептид, состоящий из 32 аминокислот. Период его полураспада в крови составляет 5—15 мин.

В настоящее время известно, что паратгормон повышает, а кальцитонин снижает уровень кальция в крови. Но с обменом кальция тесно связан обмен магния и фосфора, в регуляции которого тоже, вероятно, участвуют оба гормона. По-видимому, совместно с витамином D, который некоторые авторы также считают гормоном, паратгормон и кальцитонин осуществляют гибкий контроль над распределением всех этих минеральных компонентов между костями, тканями и жидкостями организма.

11.3. Почки

Главная функция почек состоит в регуляции водного и электролитного баланса организма, однако накапливается все больше данных о том, что почки — это еще и важные железы внутренней секреции. Как и в большинстве тканей, в почке образуются простагландины (см. разд. 11.5). Простагландин E_2 был известен еще до того, как установили его химическую структуру, и вначале его называли медуллином. По-видимому, он блокирует действие антидиуретического гормона на реабсорбцию воды.

Кроме того, в почках образуется эритропоэтин, стимулирующий образование эритроцитов в костном мозге. Это очень плодотворная область исследований, но интимные механизмы действия эритропоэтина и регулирования его секреции пока еще мало изучены.

Третий гормон, выделяемый почками, — это ренин. В последние 10 лет секреция ренина служит предметом интенсивного изучения. Он образуется в юкстагломерулярном аппарате, который состоит из специализированных клеток приносящих и выно-

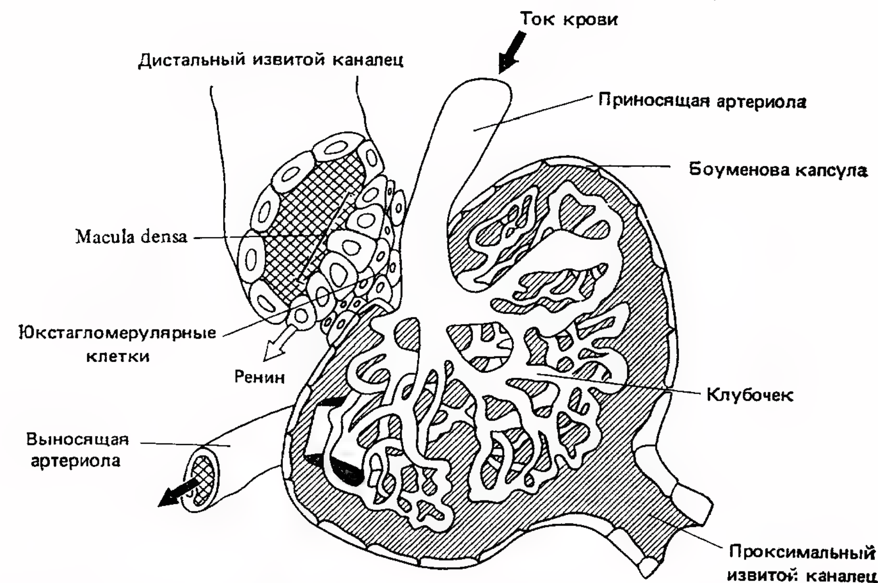


Рис. 11.1. Юкстагломерулярный аппарат почки, состоящий из специализированных клеток приносящих и выносящих артериол и macula densa — группы видоизмененных клеток дистального извитого канальца.

сящих клубочковых артериол и macula densa — группы особых клеток дистального канальца, расположенной рядом с юкстагломерулярными клетками артериол (рис. 11.1). Вероятно, весь этот комплекс участвует в саморегуляции почечного кровотока. Когда артериальное давление падает, эти клетки секретируют ренин, который повышает давление крови, и таким образом в почках поддерживается перфузионное давление, достаточное для их нормальной работы.

Ренин запускает цепь реакций (рис. 11.2,*А*), в которой его субстрат — ангиотензиноген — превращается сначала в ангиотензин I, а затем в ангиотензин II — гормон, обладающий сильным сосудосуживающим действием и имеющий период полураспада около 2 мин. Ренин и ангиотензин II оказывают прямое воздействие на реабсорбцию натрия и воды. Кроме того, ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона и таким образом дополнительно усиливает задержку натрия в организме.

11.4. Эпифиз (шишковидная железа)

Эпифиз — небольшое образование, развивающееся из крыши промежуточного мозга. У некоторых животных он имеет глазоподобное строение, содержит светочувствительные клетки и снабжен примитивным подобием хрусталика. Возможно, что эта

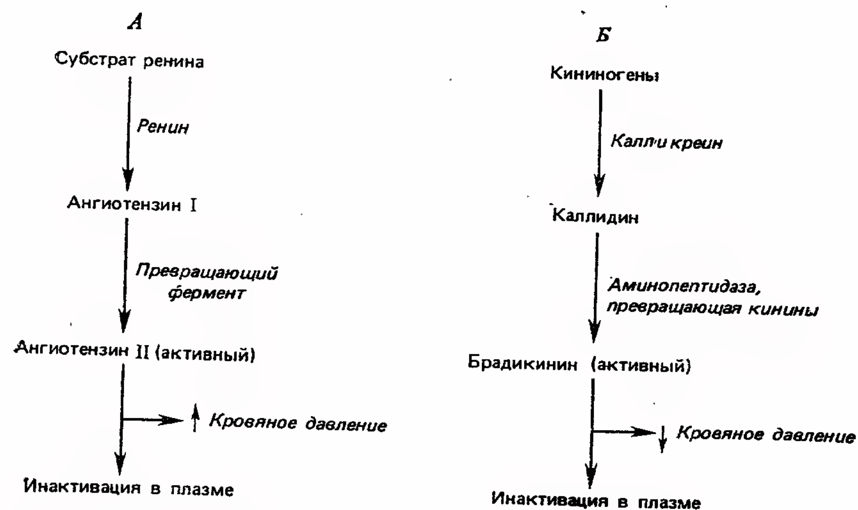


Рис. 11.2. А. Система ренин—ангиотензин. Б. Система калликреин—кинин.

структура способна фокусировать свет. В самом деле, у многих видов животных череп над этим участком мозга имеет очень малую толщину. Не удивительно, что с этим «третьим глазом» связано много вымыслов, и в свое время эпифиз считали вместилищем души. Теперь известно, что в эпифизе образуется серотонин (5-гидрокситриптамин), который ферментативным путем превращается в мелатонин. Существует суточный ритм секреции мелатонина. У некоторых животных на секрецию мелатонина влияет свет.

У лягушек мелатонин вызывает посветление кожи и, таким образом, противодействует эффекту меланофорстимулирующего гормона. Ночью, когда секреция мелатонина уменьшается, кожа темнеет. Кроме того, мелатонин контролирует сезонные изменения окраски меха у мелких представителей семейства куньих.

Эпифизу приписывали много различных регуляторных эффектов, и вполне возможно, что эта железа — еще один орган, помогающий координировать функцию нервной и эндокринной систем. Показано, что экстракты эпифиза регулируют активность щитовидной железы, секрецию альдостерона и глюкокортикоидов и половые циклы. Биологической активностью обладают, по-видимому, и серотонин, и мелатонин. Для окончательного выяснения роли этой железы нужны дальнейшие исследования.

11.5. «Тканевые гормоны»

У млекопитающих имеется много хорошо изученных желез внутренней секреции, каждая из которых выделяет свои специфические гормоны. Но помимо этого существует, по-видимому, ряд веществ с гормоноподобной активностью, не являющихся продуктами какой-то определенной железы или клеток определенного типа. Эти вещества называют тканевыми гормонами, и многие из них оказывают местное воздействие.

11.5.1. Кинины

Кинины (брадикинин, каллидин и, возможно, другие) составляют группу родственных в химическом отношении пептидов, состоящих из 9—11 аминокислот. Не следует смешивать эти кинины с растительными гормонами того же названия. Все кинины образуются из общих предшественников, называемых кининогенами, которые представляют собой высокомолекулярные белки. Гидролитический фермент калликреин расщепляет кининоген с образованием кинина (рис. 11.2,*Б*). Отмечено сходство этой цепи реакций с каскадом описанной выше системы ренин — ангиотензин, но оно пока еще не получило объяснения. До сих пор не установлено, где образуются различные компоненты цепи, хотя известно, что калликреин продуцируют некоторые виды лейкоцитов в крови.

Физиологическая роль кининов, циркулирующих в крови, пока не ясна. Известно, однако, что они служат мощными стимуляторами сокращения гладкой мускулатуры и действуют одинаково сильно на кишечник, вены и бронхи. В то же время кинины вызывают расширение артерий. Они увеличивают ударный объем сердца, повышают проницаемость капилляров и ускоряют миграцию лейкоцитов к поврежденным участкам тела, а также вызывают ощущение боли в поврежденных тканях. Было высказано предположение, что кинины могут регулировать кровоток через ткани и принимать участие в воспалительной реакции. Однако пока еще нет единой концепции, объясняющей их действие.

11.5.2. Простагландины

Простагландины (ПГ) были открыты в начале нашего века, но интенсивное изучение их началось только в последние 15 лет. Все простагландины представляют собой 20-углеродные жирные кислоты с одинаковым структурным остовом. Известно много различных групп простагландинов. Биологическое значение имеют, по-видимому, простагландины типов E, F, A[1] и I, которые в свою очередь подразделяются на серии по числу двойных связей; известны, например, $ПГF_{2\alpha}$ и $ПГF_{1\alpha}$ и т. п.

[1] Простагландин А, по последним данным, не образуется в организме, а является продуктом превращения ПГЕ, образующимся в процессе выделения и обработки (Granstrom E. Radioimmunoassay of Prostaglandins, Prostaglandins, 15, № 1, 3—18). — *Прим. перев.*

Первоначально простагландины были найдены в половой системе: в большом количестве они были выделены из простаты, откуда и их название. Теперь известно, что простагландины имеются почти во всех исследованных тканях. Ясно также, что они оказывают лишь местное действие, так как почти полностью инактивируются при одном прохождении через легкие. Большую роль в инактивации простагландинов играет также печень.

По-видимому, простагландины действуют двояким образом: во-первых, как посредники между железами — например, простагландины, секретируемые маткой, вероятно, вызывают регрессию желтого тела; во-вторых, на внутриклеточном уровне они могут влиять на метаболизм клетки подобно тому, как действует цАМФ, реализуя конечные эффекты гормонов. Было высказано предположение, что различные простагландины могут регулировать образование цАМФ и таким образом видоизменять действие гормонов.

11.6. Резюме

В этой главе был рассмотрен ряд мало изученных гормонов и указаны те области эндокринологии, которые сейчас наиболее интенсивно развиваются. Вероятно, в будущем мы сможем лучше понять, каким образом каждый из этих гормонов связан со всей остальной эндокринной системой млекопитающих.

12. Гормоны беспозвоночных

Исследование гормонов беспозвоночных несколько отставало от изучения эндокринной системы млекопитающих. Однако было уже давно известно о существовании гормонов у насекомых. В частности, в двадцатые годы нашего столетия было показано, что окукливание личинок находится у них под гормональным контролем. Одним из первых начал изучать насекомых Винсент Уигглсворс (Wigglesworth) в сороковых — пятидесятых годах, и его работы, несомненно, стимулировали проведение дальнейших исследований на этой плодовитой и разнообразной группе животных.

При работе с беспозвоночными возникал ряд серьезных проблем, определенно тормозивших ранние исследования. Наибольшая трудность была связана с малыми размерами многих беспозвоночных — требовалось большое хирургическое мастерство. Однако за последние 40 лет было разработано немало остроумных методов, с помощью которых удалось показать, что многие процессы, контролируемые у млекопитающих гормонами, у беспозвоночных тоже подвержены гормональной регуляции.

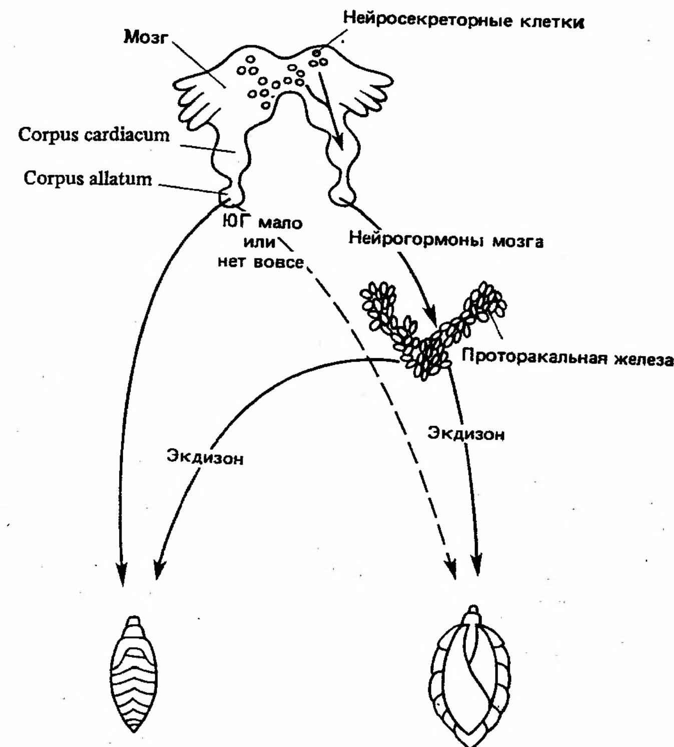


Рис. 12.1. Эндокринная система насекомых. (*ЮГ* — ювенильный гормон.)

У многих беспозвоночных значительная часть эндокринной системы связана с нейросекрецией, и видоизмененная нервная ткань выделяет циркулирующие гормоны. Показано, что все процессы жизнедеятельности — обмен веществ, размножение, пищеварение и экскреция — находятся под контролем эндокринной системы. Кроме того, у многих беспозвоночных существуют проблемы, которых нет у млекопитающих, например необходимость метаморфоза. Метаморфоз был одним из первых процессов, для которого была показана зависимость от гормонального контроля.

12.1. Гормоны насекомых

Эндокринная система насекомых была основательно изучена. В состав этой системы входят нейросекреторные клетки передней части мозга, связанные своими аксонами с corpora cardiaca (в единственном числе corpus cardiacum — сердцевидное тело), расположенными в груди (рис. 12.1). Corpora cardiaca — это

резервуары пептидного нейрогормона, который они выделяют по мере надобности.

Этот нейропептид в свою очередь воздействует на corpora allata («прилежащие тела»), расположенные по обеим сторонам глотки, и стимулирует секрецию ювенильного гормона. В нормальных условиях ювенильный гормон обеспечивает сохранение личиночной формы при линьках, так что насекомое переходит, например, из второго личиночного возраста в третий. Однако нейрогормон, освобождающийся из corpora cardiaca, действует также на проторакальные железы, побуждая их выделять стероидный гормон линьки — экдизон, действующий на эпидермис (гиподерму). В процессе линьки под влиянием экдизона образуется кутикула взрослой особи. Количественное соотношение между ювенильным гормоном и экдизоном определяет время образования взрослой особи. По-видимому, с каждой последующей линькой количество ювенильного гормона уменьшается (рис. 12.1).

Экдизон — стероид, и его эффект — результат стимуляции синтеза белка. Он воздействует непосредственно на хромосомы, и для проявления его эффекта, как и в случае других стероидов, требуется несколько часов. Ювенильный гормон является полипептидом и поэтому оказывает быстрое действие с помощью механизма, связанного с образованием цАМФ.

Доказательства эндокринной регуляции линьки и метаморфоза были получены в многочисленных экспериментах. Было показано, что перевязка личинки между головным и грудным отделами блокирует метаморфоз, а это указывало на то, что в метаморфозе участвует гуморальный фактор. Уигглсворс провел множество экспериментов с перекрестным кровообращением на кровососущих клопах *Rhodnius*. Этот клоп оказался очень удобной экспериментальной моделью, так как линька начинается у него через строго определенное время после потребления крови: вероятно, линьку стимулирует растяжение кишки кровью. Уигглсворс применял метод парабиоза, т. е. соединял кровеносные системы двух личинок (нимф) тонким стеклянным капилляром (рис. 12.2). При кормлении одной из этих нимф до парабиоза обе нимфы линяли в соответствующее время. Если же нимфу, находящуюся на последней стадии, соединяли с более молодой нимфой и последнюю кормили, то обе нимфы превращались при линьке во взрослую форму, причем одна из них — преждевременно. Преждевременный переход во взрослую форму можно было также вызвать удалением corpora allata, тогда как развитие взрослой формы можно было задержать удалением проторакальных желез. Эти изящные эксперименты и целый ряд других опытов показали, что существуют гуморальные факторы, стимулирующие линьку и определяющие образование кутикулы определенного типа. Впоследствии были обнаружены ювенильный гормон и экдизон. Было высказано предположение,

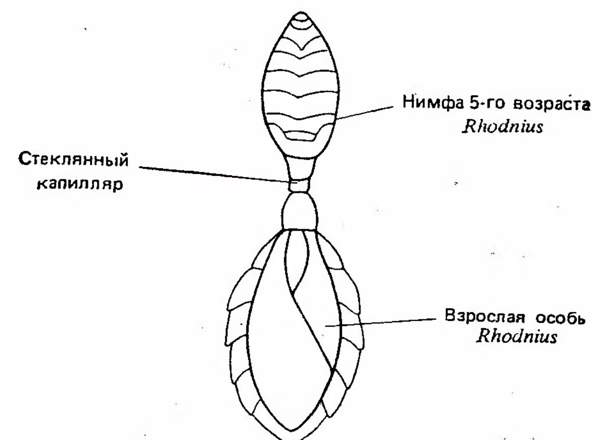


Рис. 12.2. Эксперимент с парабиозом: для доказательства гуморальной природы регуляции линьки соединяют полости тела двух особей.

что ювенильный гормон можно было бы использовать как пестицид, так как он может способствовать развитию неполовозрелых взрослых форм, не способных к размножению.

Исследования последних десяти лет показали, что у насекомых имеется диуретический гормон. У одних насекомых этот гормон образуется, по-видимому, нейросекреторными клетками, а у других — клетками, находящимися в брюшной нервной цепочке. Этот гормон действует непосредственно на мальпигиевы трубочки (орган экскреции у насекомых), причем у некоторых насекомых его действие может быть сбалансировано антидиуретическим гормоном, образующимся в corpora cardiaca.

Наступление половой зрелости и формирование полового поведения у мужских и женских особей насекомых тоже отчасти контролируется гормонами. В этой регуляции, вероятно, участвует ювенильный гормон, который влияет также на жировой обмен. Синтез глюкозы и белка тоже, по-видимому, находится под гормональным контролем. Некоторые насекомые способны изменять окраску тела; за эти изменения, видимо, ответствен какой-то гормон, секретируемый клетками corpora allata, но пока еще не ясно, какой именно — может быть, ювенильный гормон?

12.2. Гормоны ракообразных

Регуляторные механизмы ракообразных очень сложны, и им посвящено множество исследований. Основные эндокринные структуры ракообразных показаны на рис. 12.3. Так же как и у насекомых, у ракообразных имеются 1) нейросекреторные структуры, 2) места хранения нейросекретов, в которых, воз-

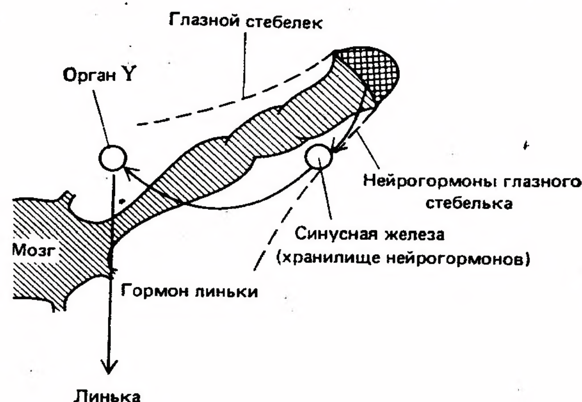


Рис. 12.3. Эндокринная система ракообразных.

можно, эти секреты подвергаются изменениям, и 3) истинные эндокринные железы, выделяющие гормоны в кровь. Нейросекреторную функцию несут органы X. У видов, обладающих глазными стебельками, эти органы находятся в глазных стебельках, а у других видов они расположены в голове. Имеются также скопления нейросекреторных клеток в головном мозгу, грудных ганглиях и других участках нервной системы. Нейросекреторная функция органов X была подтверждена опытами с удалением глазных стебельков, а проведенные позднее чрезвычайно тонкие хирургические операции подтвердили существование других зон нейросекреции. Нейросекрет, поступающий из органов X, хранится в синусных железах, но возможно, что последние выполняют и собственную секреторную функцию. Таким образом, синусные железы аналогичны corpora cardiaca насекомых. Истинно эндокринными железами являются органы Y (андрогенные железы, имеющиеся как у самцов, так и у самок) и яичники; эти железы находятся под контролем нейрогормона, секретируемого органами X.

Так же как и у насекомых, линька у ракообразных обеспечивает возможность роста. Ведь для того чтобы личинка могла расти, защитный экзоскелет должен сбрасываться. Как и у насекомых, этот процесс связан с целым комплексом метаболических адаптаций, в котором скоординированы многие функции организма. В опытах с удалением глазных стебельков, их реимплантацией, введением экстрактов и т. п. было показано, что органы X выделяют гормон, подавляющий линьку. Этот гормон накапливается в синусных железах. В глазных стебельках, возможно, образуется также второй фактор, антагонистичный первому, но он пока не идентифицирован. Однако, по всей видимости, нет необходимости постулировать образование гормона

линьки в глазных стебельках, поскольку процесс линьки стимулируется органами Y. Вероятно, в органах X хранится нейрогормон, который переходит в кровь и влияет на выделение гормона линьки из органов Y (рис. 12.3). Так же как и у насекомых, процесс линьки ракообразных регулируется соотношением этих двух гормонов.

Гормональный контроль процессов размножения осуществляется, по-видимому, яичниками и андрогенными железами (но не семенниками). Нейрогормон органов X подавляет созревание яичников и секрецию андрогенных желез (органов Y). В нормальной дифференцировке яичников и семенников, по-видимому, участвует также гормон линьки, секретируемый органами Y. Яичники и андрогенные железы контролируют развитие половых признаков, но детально их действие еще не изучено.

Эндокринный контроль метаболизма у ракообразных находится, видимо, под влиянием нейрогормонов глазных стебельков. Эти нейрогормоны регулируют уровень сахара, жирных кислот и аминокислот в гемолимфе. К другим видам гормонального контроля относится, по-видимому, регуляция сердечных сокращений веществом, выделяемым перикардиальными железами, и изменение окраски тела под влиянием нейрогормонов глазных стебельков.

12.3. Другие беспозвоночные

Хотя усилия исследователей были сосредоточены в основном на изучении гормонов насекомых и ракообразных, в настоящее время накапливается все больше данных о том, что гормоны имеются у всех беспозвоночных, кроме самых примитивных. Нейросекреторные клетки обнаружены у плоских и кольчатых червей и у моллюсков. В каждой из этих групп существует, по-видимому, гормональная регуляция роста и (или) регенерации, а также размножения и, возможно, метаболизма. Ответственные за этот контроль клетки не всегда находятся в головном отделе, а в некоторых случаях — в нервной цепочке. Эти данные теперь позволяют, например, объяснить регенерацию дождевых червей из небольших участков тела.

12.4. Феромоны

Не все химические вещества, образующиеся у беспозвоночных и позвоночных, действуют в пределах того же организма. Хотя факторы, действующие вне организма, нельзя назвать гормонами в строгом смысле этого слова, они представляют большой интерес и заслуживают упоминания. Для этих веществ принят термин «феромоны». Феромоны влияют только на представителей того же вида.

Как правило, феромоны обладают очень высокой активностью. Например, феромон, выделяемый самкой тутового шелкопряда (*Bombyx mori*), улавливается самцом на расстоянии в целую милю. Благодаря этому самцы и самки могут находить друг друга для спаривания. Другой феромон — «маточное вещество» пчел — синтезируется маткой и подавляет развитие других самок. Когда, однако, рой становится слишком большим, концентрация маточного вещества уменьшается и в колонии может сформироваться вторая матка. Такой же эффект вызывает смерть матки. По-видимому, большинство феромонов связано с половой активностью; некоторые исследования указывают на существование феромонов у позвоночных и даже у млекопитающих. Показано, например, что в замкнутых сообществах, например в общежитиях колледжей, у девушек в поразительной степени синхронизируется менструальный цикл. Предполагают, что в этой синхронизации участвуют феромоны.

12.5. Резюме

Гормоны найдены у многих весьма примитивных животных. У большинства животных имеются, видимо, нейросекреторные механизмы, контролирующие функцию истинных эндокринных желез. Гормональный контроль роста и развития, полового размножения и обмена веществ является, по существу, универсальным, и в дальнейшем, вероятно, будет показно, что так же широко распространена и гормональная регуляция водного баланса. Экспериментальные методы, применяемые при изучении млекопитающих, нуждаются в адаптации применительно к беспозвоночным. Как правило, для этой цели нужны более тонкие методы, но эта область исследований чрезвычайно перспективна и увлекательна.

Дополнительная литература

Austin C. R., Short R. V., 1972. Reproduction in Mammals Series, Book 3, Cambridge University Press, Cambridge.
Austin C. R., Short R. V., 1980. Reproduction in Mammals Series, Book 4, Mechanisms of Hormone Action, Cambridge University Press, Cambridge.
Denton R. M., Pogson C. I., 1976. Metabolic Regulation, Chapman and Hall, London.
Donovan B. T., 1970. Mammalian Endocrinology, McGraw-Hill, London.
Hardy R. N., 1981. Endocrine Physiology, Edward Arnold, London.
Hardy R. N., 1983. Homeostasis, Second Edition, Studies in Biology Series, no. 63, Edward Arnold, London.
Highnam K. C., Hill L., 1977. The Comparative Endocrinology of the Invertebrates, Second Edition, Edward Arnold, London.
Sawin C. T., 1969. The Hormones, Endocrine Physiology, Little, Brown & Co., Boston.
Turner C. D., Bagnara J. T., 1971. General Endocrinology, W. B. Saunders & Co., Philadelphia.